

Paula Waki Lopes da Rosa

Caracterização da composição bacteriana em mulheres com
obesidade, peso normal, magreza constitucional e anorexia nervosa

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutora em Ciências

Programa de Endocrinologia

Orientador: Dr. Marcio Corrêa Mancini

Versão corrigida. Resolução CoPGr6018/11, de 13 de
outubro de 2011. A versão original está disponível na
Biblioteca FMUSP

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rosa, Paula Waki Lopes da
Caracterização da composição bacteriana em
mulheres com obesidade, peso normal, magreza
constitucional e anorexia nervosa / Paula Waki
Lopes da Rosa. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Endocrinologia.
Orientador: Marcio Corrêa Mancini.

Descritores: 1.Obesidade 2.Anorexia nervosa
3.Transtorno alimentar 4. Imagem corporal 5.Magreza
constitucional 6.Microbiota intestinal 7.Microbioma
gastrointestinal 8.Depressão

USP/FM/DBD-227/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese ao meu pai, eterno herói e inspirador

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Marcio Mancini, por todos os ensinamentos desde a Residência de Endocrinologia, por toda paciência, carinho e amizade durante todo o período de condução dessa tese.

À querida Maria Edna de Melo, a quem eu sempre me refiro como minha “mãezona” na endocrinologia. Por sempre me proteger, acolher, ensinar, e corrigir quando necessário, mas sempre com muito amor.

Ao Dr Simão Lottenberg, que abriu todas as portas em minha jornada profissional, que me aconselhou, me guiou, e que não mediu esforços para me ajudar a encontrar quem pudesse me auxiliar nos estudos de microbiota.

Ao Dr Táki Cordás, que me auxiliou na escolha, aquisição e aplicação dos questionários, e que tanto me ajudou a conseguir a participação das voluntárias com anorexia nervosa.

Às amigas Cláudia Brito, Ariana Ester Fernandes, e Renata Bressan, que foram grandes companheiras durante esse período de pós-graduação, e tornaram todo esse período mais leve e alegre.

À Aritania Santos, por toda a sua dedicação e cuidado nos procedimentos realizados no Laboratório de Carboidratos e Radiomunoensaios (LIM-18).

A todos da equipe do Laboratório de Parasitologia Médica (LIM-46), que se reuniram diversas vezes comigo para me ajudar a interpretar os artigos, que me ensinaram tudo que sei sobre estudos de microbiota, que me aguardavam muitas vezes após o término de seus expedientes para receberem as amostras de fezes, e que nos auxiliaram em tantos processos do estudo da microbiota intestinal: Profª Ester Sabino, Lucas Franco, Gaspar Camilo, e Roberta Martins.

Aos funcionários da endocrinologia, da enfermaria de comportamento alimentar (ECAL) e da secretaria de pós-graduação por toda a ajuda prestada durante a pesquisa.

A todas as voluntárias que dedicaram um pouco do seu tempo para participar da pesquisa.

À toda a minha família e rede de apoio, que sempre me incentivaram a perseguir meus sonhos e me auxiliaram para que tudo isso fosse possível.

Ao meu marido Luis Eduardo, meu eterno amor e parceiro, que sempre põe meus pés no chão, mas que também sempre me impulsiona para que eu possa dar voos mais altos.

Às minhas filhas Daniela e Clarice, que são meu maior tesouro. Um dia espero que vocês entendam como nossas brincadeiras e leituras diárias me inspiraram a correr atrás dos meus sonhos.

APOIO FINANCEIRO

Esta tese resulta de projetos financiados por duas instituições: a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), com auxílio-pesquisa processo nº 2017/05305-5 e o Grupo Fleury, como resultado do III Prêmio de Inovação (2017). A tese recebeu ainda da Editora Casa do Psicólogo, uma empresa Pearson, o fornecimento dos questionários “Beck Depression Inventory” e “Beck Anxiety Inventory” aplicados em nossas voluntárias.

As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade do(s) autor(es) e não necessariamente refletem a visão das instituições financiadoras.

EPÍGRAFE

O importante é não parar de questionar.

Albert Einstein

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

RESOLUÇÃO CoPGr Nº 7694, DE 05 DE JUNHO DE 2019. Baixa o novo Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia da Faculdade de Medicina – FM. Diário Oficial do Estado de São Paulo, 6 de junho de 2019.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com a *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Microbiota intestinal.....	2
1.2	Microbiota intestinal e obesidade	4
1.3	Microbiota intestinal e anorexia nervosa	54
1.4	Justificativa.....	65
2	OBJETIVOS.....	75
2.1	Objetivos primários.....	75
2.2	Objetivos secundários	76
3	APRESENTAÇÃO DOS ARTIGOS	98
3.1	Artigo 01.....	98
3.2	Artigo 02.....	109
3.3	Artigos- citação completa	1211
3.3.1	Artigo 01.....	1211
3.3.2	Artigo 02.....	2019
4	CONCLUSÃO	4039
5	ANEXOS	4342
5.1	Anexo A: complemento de casuística e métodos	4342
5.1.1	Casuística.....	4342
5.1.2	Considerações éticas:.....	4342
5.1.3	Avaliação clínica e laboratorial.....	4443
5.1.4	Questionários:	4544
5.1.5	Estudo da microbiota intestinal	4847
5.2	Anexos B: questionários.....	5150
5.3	Anexo C: complemento de resultados.....	8079
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107106

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

TABELA 1. Valores descritivos das variáveis de características pessoais e socio-econômicas para o grupo de pacientes estudado	81
TABELA 2. Valores descritivos das variáveis de características pessoais e socio-econômicas, segundo o grupo de estudo.....	82
TABELA 3. Frequências absolutas e relativas das variáveis de características pessoais e socioeconômicas, segundo o grupo de estudo.....	83
TABELA 4. Valores descritivos das variáveis de características antropométricas, clínicas e gasto energético para o grupo de pacientes estudado.....	85
TABELA 5. Valores descritivos das variáveis de características antropométricas, clínicas e gasto energético segundo o grupo de estudo.....	86
TABELA 6. Valores descritivos das variáveis de características metabólicas para o grupo de pacientes estudado	89
TABELA 7. Valores descritivos das variáveis de características metabólicas, segundo o grupo de estudo.	90
TABELA 8. Valores descritivos das variáveis dos escores para o grupo de pacientes estudado.	94
TABELA 9. Frequências absolutas e relativas das pacientes segundo os escores	95
TABELA 10. Valores descritivos das variáveis dos escores segundo o grupo de estudo.....	97
TABELA 11. Frequências absolutas e relativas dos escores, segundo o grupo de estudo.....	98
TABELA 12. Valores descritivos da diversidade alfa, segundo o grupo de estudo.....	99
TABELA 13. Coeficiente de correlação de Pearson das variáveis da diversidade alfa e as variáveis das características metabólicas.....	100
TABELA 14. Coeficiente de correlação de Pearson das variáveis da diversidade alfa e as variáveis das características metabólicas (continuação).....	101
TABELA 15. Coeficiente de correlação de Pearson das variáveis da diversidade alfa e as variáveis das características metabólicas (continuação).....	102
TABELA 16. Correlações por grupo	103
TABELA 17. Coeficiente de correlação de Spearman das variáveis da diversidade alfa e os escores	105
TABELA 18. Correlação ECAP e diversidade alfa por grupo.....	106

LISTA DE ABREVIATURAS:

AGCC:	Ácidos Graxos De Cadeia Curta
AN:	Anorexia Nervosa
BAI	Beck Anxiety Inventory
BCAQ:	Body Checking and its Avoidance in Eating Disorders
BDI	Beck Depression Inventory
BSQ	Body Shape Questionnaire
CAGE	Cutting down, Annoyance by criticism, Guilty feelings, and Eye-openers
EAT	Eating Attitude Test
EIC	Eixo Intestino Cérebro
ECAP	Escala de Compulsão Alimentar Periódica
GEB:	Gasto energético basal
GLP-1:	Peptídeo semelhante ao glucagon-1
IMC:	Índice De Massa Corporea
MC:	Magreza Constitucional
NIH:	National Institute Of Health
OB	Obesidade
PN:	Peso Normal
QR:	Quociente Respiratório
SNC:	Sistema Nervoso Central
TA:	Transtorno Alimentar
TGI:	Trato Gastrointestinal

RESUMO

Rosa PWL. *Caracterização da microbiota intestinal em mulheres com obesidade, peso normal, magreza constitucional e anorexia nervosa* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

INTRODUÇÃO: Obesidade (OB) e anorexia nervosa (AN) são doenças crônicas de etiologia multifatorial, de difícil tratamento e associadas com aumento do risco de mortalidade em relação à população geral. A identificação de fatores que influenciam essas doenças pode levar à melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e à descoberta de novos alvos terapêuticos. A magreza constitucional (MC) é caracterizada por baixo peso na ausência de desnutrição, excesso de exercícios ou doenças crônicas que impliquem em perda ponderal, e pela presença de menstruações regulares e resistência natural e fisiológica ao ganho de peso. Estudos revelaram diferenças entre a microbiota intestinal (MI) de pessoas com OB e com peso normal (PN), e mais recentemente, entre indivíduos com AN e com PN. **OBJETIVO:** Caracterizar e comparar parâmetros antropométricos, metabólicos, de saúde mental e a MI de mulheres com OB, PN, AN e MC. **MÉTODOS:** Essa tese foi composta pela compilação de dois artigos. No primeiro, avaliamos e comparamos aspectos de saúde mental avaliados por questionários nos quatro grupos, correlacionando-os às variáveis antropométricas e laboratoriais. No segundo, caracterizamos e comparamos a MI (a partir da extração e sequenciamento do DNA bacteriano presente nas amostras fecais), avaliando também as correlações dos resultados da MI com os parâmetros antropométricos, laboratoriais e de saúde mental. Foram avaliadas 77 mulheres de 18 a 40 anos (20 com OB, 19 com PN, 20 com MC e 20 com AN). **RESULTADOS:** As mulheres com AN apresentaram os maiores escores em ansiedade e checagem corporal ($p < 0.001$). As mulheres com OB e AN apresentaram maiores escores nos questionários de depressão, alteração do comportamento alimentar (compulsão ou restrição), e insatisfação corporal em relação às mulheres de PN ou MC ($p < 0.05$). Os escores no questionário de insatisfação corporal Body Shape Questionnaire (BSQ) e na Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP) correlacionaram-se positivamente com índice de massa corporal, circunferência abdominal, relação cintura-estatura, gordura corporal, leptina e leptina ajustada para gordura corporal ($r > 0,3$ e $p < 0,05$). Na análise da MI, observamos diferenças em todos os níveis taxonômicos. O grupo OB apresentou aumento do filo Proteobacteria em relação aos grupos AN e MC, e do gênero *Butyrivibrio* em relação aos grupos PN, AN e MC. O grupo AN apresentou diminuição do gênero *Roseburia* em relação aos grupos MC e PN, e da espécie *Anaerotruncus colihominis* em relação ao grupo PN. A espécie *Akkermansia muciniphila* foi mais prevalente em mulheres de PN em relação às com MC ($p < 0.05$ para todas as comparações entre os grupos). Houve associação entre MI, parâmetros antropométricos e metabólicos laboratoriais, e resultados nos escores dos questionários de saúde mental ($p < 0.05$). **CONCLUSÕES:** Embora mulheres com AN e MC possam apresentar similaridades físicas, elas têm diferenças importantes quanto à saúde mental. Mulheres com OB e AN apresentam maior comprometimento da saúde

mental (depressão, comportamento alimentar e insatisfação corporal) que aquelas com PN e MC. Os grupos apresentam diferenças em todos os níveis taxonômicos, e existem correlações entre determinadas espécies e parâmetros antropométricos, laboratoriais e de saúde mental, o que sugere uma possível associação entre MI e os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da OB e AN. Mais estudos são necessários para que se possa comprovar algum efeito de causalidade.

Descritores: Obesidade; Anorexia nervosa; Transtorno alimentar; Imagem corporal; Magreza constitucional; Microbiota intestinal; Microbioma gastrointestinal; Depressão.

ABSTRACT

Rosa PWL. *Gut microbiota characterization in women with obesity, normal weight, constitutional thinness, and anorexia nervosa* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

INTRODUCTION: Obesity (OB) and anorexia nervosa (AN) are diseases of multifactorial etiology, associated to higher mortality risks, and both are difficult to treat. Identification of new influencing factors may provide better understanding of their underlying mechanisms and the discovery of new therapy targets. Constitutional thinness (CT) is characterized by low body weight in the absence of malnutrition, over training or chronic diseases that could promote weight loss, and by the presence of regular periods and natural resistance to weight gain. Studies have shown differences in the gut microbiota (GM) between people with OB or normal weight (NW), and more recently, between people with AN and NW. **OBJECTIVE:** To characterize and compare anthropometric, metabolic, and mental health parameters, and to correlate them with GM data of women with OB, NW, CT, and AN. **METHODS:** this thesis was composed by the compilation of two articles. The first one evaluated and compared the questionnaire score among the four groups and correlated them with the anthropometric and laboratorial variables. The second characterized and compared the GM (extracted and sequenced bacterial DNA from fecal samples. These data were also correlated with the anthropometric, laboratorial, and mental health parameters. Total number of subjects was 77 women aged from 18 to 40 years (20 with OB, 19 with NW, 20 with CT and 20 with AN). **RESULTS:** Women with AN presented the highest score in anxiety and body checking ($p < 0.001$). The ones with OB and AN had higher depression, eating misbehavior (restriction or compulsion), and body shape dissatisfaction scores when compared to the group with NW and CT ($p < 0.05$). The Body Shape Questionnaire (BSQ) and Binge Eating Scale (BES) had positive correlation with body mass index, waist circumference, waist/height ratio, body fat, leptin, and adjusted leptin to body fat ($r > 0.3$ e $p < 0,05$ for all). Differences in GM among the four groups emerged at every taxonomic level. OB showed a significant increase of the phylum Proteobacteria when compared to AN and CT, and of the genera *Butyrivibrio* than other groups. On the contrary, genera *Roseburia* were depleted in AN in comparison to CT and NW, as well as the species *Anaerotruncus colihominis*, in comparison to NW. *Akkermansia muciniphila* was more prevalent in NW group than in CT ($p < 0.05$ for all). Associations among bacterial community structure, body fat parameters, metabolic markers, and questionnaires scores were also identified ($p < 0.05$). **CONCLUSION:** Although women with AN and CT may resemble physically, they have important mental health differences. Women with OB and AN presented higher mental health impairment (depression, eating misbehavior and body shape dissatisfaction) than women with NW and CT. GM differences were observed among the four groups in all taxonomic levels, and correlations between bacterial species and anthropometric, laboratorial, and mental health parameters suggest some GM influence in OB and AN physiopathology. More studies are necessary to prove any causality effect.

Descriptors: Obesity; Anorexia nervosa; Eating disorder; Body shape; Constitutional thinness; Gut microbiota; Gastrointestinal microbiome; Depression.

INTRODUÇÃO



1 INTRODUÇÃO

A obesidade (OB) é uma doença crônica de prevalência crescente entre adultos, adolescentes e crianças, e reconhecida como uma epidemia global (1). Trata-se de uma doença de etiologia multifatorial, que está associada a maior risco de mortalidade em relação a população geral, dada sua associação com doenças cardiovasculares, dislipidemia, diabetes, e outras doenças.(2)

A anorexia nervosa (AN) é um transtorno alimentar caracterizado pela preocupação excessiva em relação à imagem corporal, importante restrição do consumo energético e persistente falta de reconhecimento da gravidade do baixo peso (3). Também se trata de uma doença crônica de difícil tratamento, de causas genéticas e ambientais(3, 4), comumente acompanhada de outras comorbidades psíquicas (5). É uma doença que acomete principalmente mulheres jovens (6), e é a condição psiquiátrica com maior risco de mortalidade, seja pelo alto risco de suicídio, seja por suas complicações clínicas(3, 4, 7, 8).

Magreza Constitucional (MC) é uma condição de baixo índice de massa corpórea (IMC) - menor que $18,5 \text{ Kg/m}^2$ – em que há uma resistência natural ao ganho de peso. Na MC, não há o medo de engordar, o excesso de exercício físico, ou a presença de doenças clínicas ou psiquiátricas que justifiquem o baixo peso. Seu diagnóstico é pouco realizado, e muitas vezes essa condição é estigmatizada e confundida com outras patologias. A MC é muito pouco discutida na literatura científica, e pouco se sabe se indivíduos com MC características clínicas e psíquicas semelhantes daqueles com peso normal (PN) (9, 10) – $18,5 - 24,9 \text{ Kg/m}^2$

Conhecer melhor outras causas e fatores influenciadores de MC, AN e OB pode levar a melhor compreensão da fisiopatologia da AN e OB, a melhor acurácia diagnóstica e estratificação de risco dessas doenças, e ao descobrimento de novos alvos terapêuticos e estratégias de tratamento.

A microbiota intestinal (MI) tem sido bastante descrita pela sua influência na saúde humana(11-13), e há diversos estudos que apontam para a sua associação tanto com a OB (14, 15) quanto com a AN (16-18). No entanto, não há pesquisas nessa área que utilizem a MC como grupo comparativo.

1.1 Microbiota intestinal

A MI humana é o conjunto de microrganismos que habitam o trato intestinal dos humanos e inclui bactérias (maior parte), vírus, protozoários, archaea e fungos (19). Trata-se de um complexo ecossistema, composto por mais de 1000 espécies bacterianas diferentes (20). O termo “microbioma” se refere ao genoma coletivo desses microrganismos, e apresenta cem vezes mais genes que o genoma humano (20).

O projeto microbioma humano - “Human Microbiome Project” - do Instituto Nacional De Saúde – “National Institute of Health (NIH)” - descreveu mais de 70 filos bacterianos. A MI humana é composta principalmente pelos filos Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia, Firmicutes e Bacteroidetes, sendo a maior parte composta por esses dois últimos filos (21).

Embora a composição específica da MI seja distinta e variável em cada indivíduo, existe uma composição básica, cujas alterações parecem estar associadas a modificações de funções fisiológicas essenciais, como a modulação do sistema imunológico, funcionamento adequado do intestino e metabolismo energético (20, 22).

As diferenças da MI humana são avaliadas tanto pela riqueza quanto pela diversidade de espécies: a riqueza se refere ao número de espécies presentes em uma determinada amostra; já a diversidade se refere a variedade e abundância relativa de espécies intra (diversidade alfa) e inter (diversidade beta) amostras. Ou seja, a diversidade alfa aborda a variedade e abundância de espécies em um único indivíduo, enquanto a diversidade beta avalia a variedade e abundância entre pares de indivíduos.

Estudos sobre a interação entre intestino e sistema nervoso central (SNC) demonstram o papel fundamental da MI tanto na garantia da homeostase

intestinal, como no desempenho de funções cognitivas, afetivas e motivacionais (23).

Esse complexo mecanismo de comunicação, conhecido como eixo intestino-cérebro (EIC), é uma via bidirecional que transforma informação sensorial do trato gastrointestinal (TGI) em sinais neuronais, hormonais e imunológicos relacionados ao SNC (24).

Uma das principais formas de interação da MI com seu hospedeiro é pela produção de substratos energéticos, dentre os quais se destacam os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), a partir da fermentação de carboidratos complexos (25). Os principais AGCC são o acetato, butirato e propionato (26-28). O acetato é utilizado como substrato para a síntese hepática de colesterol e lipogênese *de-novo*. O propionato é um substrato de neoglicogênese para o fígado, parece aumentar adipogênese e inibir lipólise, além de contrabalancear o acetato na lipogênese *de-novo* hepática (28-30). Butirato é a principal fonte energética para os colonócitos e a sua deficiência pode causar alterações na estrutura do epitélio intestinal levando a sua maior permeabilidade e passagem de moléculas do lúmen intestinal e para a corrente sanguínea (31).

A interação dos AGCC com a mucosa intestinal promove o aumento da secreção de Peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), peptídeo YY (PYY) e Peptídeo Gastrointestinal (GIP), levando ao aumento da saciedade e diminuição do consumo calórico (24, 32)

Alternativamente, a MI também é altamente influenciada pelo ambiente hospedeiro (33, 34). A quantidade e proporção dos AGCC produzidos depende do quanto de carboidratos complexos são consumidos e da composição da MI (34, 35)

Compreender a interação complexa entre MI e hospedeiro é essencial para que seja possível a elaboração de novos alvos terapêuticos para doenças de tão difícil tratamento como a OB e AN.

Atualmente o método de sequenciamento de nova geração é o mais utilizado para estudo da MI, especialmente os que utilizam a análise do

gene 16S rRNA, pois são de baixo custo, rápida e fácil execução e proporcionam informações taxonômicas bastante detalhadas (36, 37).

1.2 Microbiota intestinal e obesidade

Múltiplos fatores ambientais e genéticos têm sido estudados para melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da obesidade. Na última década, muitos estudos tem apontado para a associação entre alterações na composição da MI e síndrome metabólica (38), diabetes tipo 2 (39), esteatose hepática não alcoólica (40), doenças cardiovasculares (41) e OB (23).

Alterações da composição da MI tem sido associadas ao desenvolvimento de OB por promoverem alterações da extração e absorção energética dos alimentos ingeridos, da secreção dos hormônios anorexígenos (como PYY, GLP-1 e leptina), da taxa de deposição de gordura no tecido adiposo, por interferirem na integridade da barreira intestinal, na translocação de lipopolissacárides e na inflamação (42, 43),

Bäckhed *et al* apresentaram uma das primeiras evidências da associação entre MI e OB ao demonstrar que camundongos *germ-free* possuíam 42% menos gordura corporal do que animais normalmente colonizados, apesar de apresentarem maior consumo e menor gasto energético. No entanto, 14 dias após o primeiro grupo receber o conteúdo cecal do segundo, houve um aumento de 57% de gordura corporal dos machos e 85% das fêmeas. além de um aumento da resistência a leptina (proporcional ao aumento de gordura corporal) e de resistência à insulina(44).As evidências sobre a associação entre as alterações de MI e OB em humanos são ainda conflitantes, mas a maior parte dos estudos descreve redução da biodiversidade, maior relação Firmicutes/Bacteroidetes, maior abundância dos filós Firmicutes, Fusobacteria e Proteobacteria e redução do Verrucobacteria (*Akkermansia muciniphila*)(45). Alguns autores também

descrevem determinados perfis de MI como potenciais marcadores de OB e síndrome metabólica(15).

O aumento do filo Firmicutes na OB parece estar associado à capacidade de extração energética dos carboidratos da dieta, o Proteobacteria, à redução da produção de muco e conseqüentemente, da integridade da barreira intestinal e aumento da inflamação.(45).

A espécie *Lactobacillus reuteri*, pertencente ao filo Firmicutes, se associa positivamente ao IMC (46). No entanto, algumas espécies do gênero *Lactobacillus* (*Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus plantarum*) apresentam um efeito protetor em relação ao ganho de peso, por produzirem bacteriocinas e inibirem a proliferação de espécies patogênicas(47)

A abundância da espécie *Akkermansia muciniphila*, que atua na degradação de mucina, está associada a melhor perfil metabólico, como menor relação cintura-quadril, níveis séricos de leptina, resistência à insulina e diâmetro dos adipócitos (parâmetro relacionado a secreção crônica de citocinas pró inflamatórias) (48). Recentemente Depommier *et al* também constataram que a administração de *A. muciniphila* em indivíduos com excesso de peso promoveu perda de peso e de gordura corporal, melhora da sensibilidade a insulina, redução dos níveis séricos de colesterol, além de provar-se segura (49).

1.3 Microbiota intestinal e anorexia nervosa

A relação entre MI e AN também tem sido alvo de estudo nos últimos anos (17, 50). Alterações da composição da MI na ansiedade e depressão, presentes respectivamente em 75% (51) e em 34% das pacientes com AN (52, 53), também já foram amplamente descritas (54, 55).

Em 2015, Kleiman *et al.* observaram associação importante entre gravidade de sintomas depressivos e de transtorno alimentar (preocupação com o peso e com a imagem corporal) e redução da biodiversidade em pacientes com AN em relação a pacientes controle de PN. Após o ganho de peso, a

biodiversidade do grupo AN aumentou e ficou mais semelhante à do grupo PN, embora tenha permanecido menor (56).

Mais recentemente, Breton *et al.* observou a presença da protease caseinolítica B (ClpB) em mulheres de PN e com transtorno alimentar (TA). A ClpB é uma proteína produzida por bactérias do gênero *Enterobacteriaceae*, como a *Escherichia coli*, que mimetiza a ação do hormônio estimulante de alfa-melanócitos (alfa-MSH), que por sua vez está envolvido no controle da fome e saciedade e tem ação anorexigênica. Foram detectados níveis mais elevados de ClpB nas pacientes com TA em relação às de PN, e os valores se correlacionaram positivamente com a gravidade dos sintomas avaliada pela escala Eating Disorder Inventory - 2 (EDI-2) (57).

Alguns estudos constataram também a diminuição do filo *Bacteroidetes* na AN (18, 56), além do aumento do gênero *Methanobrevibacter*, mais especificamente a espécie *M. Smithii* de pacientes com AN quando comparadas com indivíduos de peso normal (17, 18, 46, 58).

A quantidade de estudos sobre MI em AN ainda é relativamente escassa, e não há nenhum na literatura que utilize MC como grupo comparativo.

1.4 Justificativa

Caracterizar a MI de mulheres com MC, PN, AN e OB, objetivando a busca de novos biomarcadores e alvos terapêuticos de AN e OB.

A comparação de parâmetros antropométricos, laboratoriais, psicológicos, e de MI entre os quatro grupos pode promover melhor acurácia diagnóstica e estratificação de risco de AN e OB, e ao descobrimento de novos alvos terapêuticos e estratégias de tratamento.

Nossa hipótese é de que existem diferenças significativas tanto na composição da MI quanto nos parâmetros clínicos e de saúde mental entre os quatro grupos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos primários

O principal objetivo desse estudo é caracterizar e detalhar a MI presente nas fezes de mulheres com OB, PN, MC e AN.

2.2 Objetivos secundários

- Avaliar e comparar a composição corporal, o gasto energético e diversos parâmetros laboratoriais metabólicos das integrantes de todos os grupos.
- Rastrear e comparar a presença de transtornos alimentares entre cada grupo.
- Rastrear e comparar a presença de depressão e ansiedade entre cada grupo
- Rastrear e comparar o grau de insatisfação corporal entre cada grupo.
- Avaliar se há correlação entre a composição da MI e:
 - Composição corporal
 - Exames laboratoriais metabólicos e hormonais
 - Pontuação nos questionários

Apresentação dos artigos

3 APRESENTAÇÃO DOS ARTIGOS

3.1 Artigo 01

No primeiro artigo, intitulado “Mood and eating disorders symptoms in women with obesity, normal weight, constitutional thinness, and anorexia nervosa”, comparamos a presença de transtornos alimentares e de humor em mulheres com AN (n = 18), MC (n=20), PN (n = 19) e OB (n = 20), além de também caracterizarmos os perfis antropométricos e laboratoriais nesses quatro grupos.

Comorbidades psiquiátricas, como ansiedade e depressão, são comuns tanto em OB (59-61) quanto em AN(5). No entanto, a saúde mental de mulheres com MC é muito pouco descrita na literatura(10).

A investigação da prevalência de TA e do grau de insatisfação com a imagem corporal em mulheres com diferentes graus de adiposidade também são assuntos pouco estudados (62, 63).

Outra novidade desse artigo é a apresentação de características antropométricas, metabólicas e psíquicas de mulheres com MC, e a comparação desses parâmetros com mulheres com AN, PN e OB.

Os questionários aplicados foram os que já são aplicados no ambulatório do Programa de Transtornos Alimentares (AMBULIM), e já validados na literatura na língua portuguesa (64-68).

Em nosso estudo, demonstramos que as mulheres com AN, conforme esperado, apresentaram maior pontuação em todos os questionários, e portanto, piores índices de saúde mental nos aspectos avaliados.

No entanto, o grupo de mulheres com OB apresentaram a segundo grupo de maior pontuação, o que aponta para a importância da avaliação do prejuízo psíquico nessas pacientes.

Outro resultado interessante foi a semelhança entre parâmetros antropométricos e metabólicos entre os grupos MC e AN, o que reforça a importância de uma anamnese detalhada para o diagnóstico adequado de TA.

3.2 Artigo 02

O segundo artigo, intitulado “Gut microbiome correlates with physical and psychological markers in women with different degrees of adiposity” se refere ao estudo comparativo da MI entre os quatro grupos, e à sua correlação com dados antropométricos, laboratoriais e de saúde mental.

Nesse estudo, nós avaliamos as diferenças de MI em todos os seus níveis taxonômicos, além da sua correlação com os parâmetros antropométricos, laboratoriais e psíquicos entre os quatro grupos.

Para a realização dessas comparações, realizamos primeiro a caracterização da MI pela amplificação de sete regiões hipervariáveis do segmento 16S ribossômico bacteriano (V2, V3, V4, V6, V7, V8 e V9) por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), utilizando o conjunto de oligonucleotídeos iniciadores presentes no Kit Ion 16S™ Metagenomics (*Thermo Fisher Scientific Inc., Massachusetts, EUA*) (37).

As sequências obtidas foram filtradas, agrupadas em unidades taxonômicas operacionais (OTUs) pelo software *Ion Reporter* (Thermo Fisher Scientific Inc.); e classificadas taxonomicamente utilizando o Greengenes 16S como referência de banco de dados (69). A utilização dessa tecnologia nos permitiu a identificação até o nível de espécies, algo ainda muito pouco comum nos estudos de MI.

A análise estatística foi bastante trabalhosa, sendo necessária a comparação entre grupos em todos os níveis taxonômicos identificados.

Esse trabalho nos permitiu identificar diferenças interessantes entre os quatro grupos em diferentes níveis taxonômicos. Os achados de correlação entre MI e parâmetros antropométricos, laboratoriais e de saúde mental também foram bastante interessantes e consistentes, e sugerem a identificação de determinadas espécies como potenciais biomarcadores de saúde.

ARTIGOS



3.3 Artigos- citação completa

3.3.1 Artigo 01

Mood and eating disorders symptoms in women with obesity, normal weight, constitutional thinness, and anorexia nervosa

Rosa PWL, Fernandes AE, Cordás TA, Cercato C, Melo ME, Mancini MC

Submetido em: 14/06/2022.

Periódico: *International Journal of Eating Disorders*

International Journal of

EATING DISORDERS**Mood and eating disorders symptoms in women with obesity, normal weight, constitutional thinness, and anorexia nervosa**

Journal:	<i>International Journal of Eating Disorders</i>
Manuscript ID	Draft
Wiley - Manuscript type:	Brief Report
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Waki Lopes da Rosa, Paula; Universidade de Sao Paulo Hospital das Clinicas, Endocrinology; Fernandes, Ariana; Universidade de Sao Paulo Hospital das Clinicas, Endocrinology Cordas, Taki; Universidade de Sao Paulo Hospital das Clinicas, Instituto de Psiquiatria Cercato, Cintia; Universidade de Sao Paulo Hospital das Clinicas, Endocrinology de Melo, Maria Edna; Universidade de Sao Paulo Hospital das Clinicas, Endocrinology Mancini, Marcio; Universidade de Sao Paulo Hospital das Clinicas, Endocrinology
Keywords:	obesity, anorexia nervosa, depression, anxiety, body dissatisfaction, eating disorder, constitutional thinness

SCHOLARONE™
Manuscripts

TITLE:

Mood and eating disorders symptoms in women with obesity, normal weight, constitutional thinness, and anorexia nervosa.

Keywords: Obesity - Anorexia Nervosa – Depression – Anxiety – Body dissatisfaction – eating disorder - constitutional thinness

Author names and affiliations.

Paula W. L. da Rosa

Ariana E. Fernandes

Taki Athanasios Cordás

Maria Edna de Melo

Cintia Cercato

Marcio C. Mancini

Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brasil.

Corresponding author

Paula Waki Lopes da Rosa

e-mail: paulawaki@gmail.com

Secretaria da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, Hospital das Clínicas da FMUSP, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 7º andar, sala 7037, 05403-000 - São Paulo, SP, Brasil.

ABSTRACT

Background/Objectives: Patients with obesity (OB) are seldom questioned about their mental health and those with anorexia nervosa (AN), differently from patients with constitutional thinness (CT), commonly present psychiatric comorbidities. The aim of the study is to compare the mental health status in women with OB, normal weight (NW), AN and CT. Methods: A total of 77 female volunteers with OB, NW, CT and AN recruited and submitted to anthropometric measures, laboratory exams, and psychological questionnaires. Results: Women with AN presented the highest scores in anxiety ($p < 0.001$) and body checking ($p < 0.001$). Women with OB and AN had higher score in depression, eating misbehavior, and self-shape dissatisfaction in relation to the NW and CT groups ($p < 0.05$). Body image and binge eating scores correlated positively with BMI, waist circumference, waist/height ratio, body fat, leptin, and adjusted leptin for body fat ($r > 0.3$ and $p < 0.05$ for all). Conclusions: We presented important differences and similarities of physical parameters in women with AN and CT and showed mental health impairment in women with OB and AN. These results may help practitioners to better understand and diagnose CT and emphasize the importance of mental health assessment in patients with OB.

INTRODUCTION

Anorexia nervosa (AN) is defined by an intense fear of gaining weight, leading to food intake restriction, regardless of low body weight(1). Patients with AN do not recognize their disturbed perception of body shape, and the seriousness of their leanness (2). Coexisting psychiatric

conditions are common, including major depression, anxiety, obsessive-compulsive disorder, trauma-related disorders, and substance misuse(3). The mortality rate is high, related to suicide or clinical issues(4,5).

Low body weight could also be a normal condition, as in subjects with constitutional thinness (CT). Most studies propose that women can be considered constitutionally thin when BMI is under 18.5 kg/m², without undernourishment, overexercising, and with physiological periods, weight stability and resistance to weight gain(6).

Obesity (OB) is associated to higher incidence of disabilities and mortality(7). Although some studies report an association between OB and depression(8), the evidence about the relationship between OB and other psychiatric illnesses such as anxiety, body dissatisfaction, and eating disorders is not well established(9-11). Mood disorders affect not only quality of life, but can also interfere in body weight control and impair weight loss attempts(12).

The aim of this study is to compare anthropometric and laboratorial parameters, as well as to evaluate the prevalence of mood conditions, eating disorders, and body dissatisfaction symptoms in women with OB, normal weight (NW), CT and AN. These data could provide better differentiation of pathological and physiological states of low body weight, and suggest the importance of mental health assessment in patients with OB.

SUBJECTS AND METHODS

A cross-sectional study was conducted between January 2018 and January 2020. Participants were recruited by advertisement in the hospital website and wall ads.

Inclusion criteria were women aged 18 to 40 years, divided in groups according to their BMI(13)(OB: ≥ 30 kg/m², NW: >18.5 and <25 kg/m², CT: ≤ 18.5 kg/m² without criteria for eating disorders and AN: ≤ 18.5 kg/m² with diagnosis according to the DSM-5 criteria). Subjects who were pregnant or with chronic diseases that could affect body weight and mood, as well as alcohol or drug addiction, were excluded.

The study procedure was performed in agreement with the Declaration of Helsinki (1995, as revised in Edinburgh in 2000) and approved by the Ethics Committee for Analysis of Research Projects of the Clinical Board of the institution. Written consent was requested from all patients.

Anthropometry and adiposity metabolic profile

Waist circumference (WC) was measured at the midpoint between the lowest rib and the iliac crest, using a non-elastic tape. The waist-to-height ratio (WHR) was calculated by dividing the waist measurement by height in centimeters. Abdominal obesity was defined as a WHR >0.5 . Lean and fat mass were evaluated by an electrical bioimpedance. Adiposity profile was set by adiponectin, and leptin analysis. Adjusted leptin was calculated as the leptin level divided by total fat mass. Insulin resistance was appraised using the homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). Energy Expenditure and Respiratory Coefficient were measured by indirect calorimetry using the Analyzer Assembly Vmax Encore 29 (Vyair Medical Mettaw, USA).

Mood, eating behavior and self-image satisfaction questionnaires

All participants were submitted to the Beck Anxiety Inventory (BAI)(14), Beck Depression Test (BDI)(15), Binge Eating Scale (BES)(16), Eating Attitudes Test 26 (EAT-26)(17), Body Shape Questionnaire (BSQ)(18) and Body Checking and Avoidance Questionnaire(BCAQ)(19).

Statistical analysis:

Analyses were conducted using SPSS version 17.0 (*Statistical Package for the Social Sciences Inc., USA*). Continuous variables were compared by analysis of variance or Kruskal-Wallis test. Absolute and relative frequencies were evaluated by Fisher test or by chi-square (χ^2). Associations between the questionnaires scores and the adiposity profile were tested using the Spearman correlation test, and the level of significance was set as $p < 0.05$.

RESULTS

A total of 77 volunteers were selected out of 144 who enrolled for the study. The mean age of the participants was 27.8 ± 6.8 years. The mean BMI of the AN (n=18), CT (n=19), NW (n=20), and OB (n=20) groups were 17.0 ± 1.3 , 17.3 ± 1.2 , 22.8 ± 1.7 , and 35.7 ± 2.6 kg/m², respectively.

The group OB had higher BMI, WHR, WC, waist/hip ratio, relative and absolute body fat, glycemia, insulin, HOMA index, leptin, and adjusted leptin than the other 3 groups. OB had also the lowest adiponectin and relative lean body mass values. The groups AN and CT had no differences between each other neither in the anthropometric, nor in the metabolic parameters (Table 1).

Table 1. Anthropometric and metabolic parameters of patients of groups with constitutional thinness, normal weight, obesity, and anorexia nervosa

Group/Variable	CT	NW	OB	AN
BMI	$17.3 \pm 1.2^{**}$	$22.8 \pm 1.7^*$	35.7 ± 2.6	$17.1 \pm 1.3^{**}$
WC	$64.2 \pm 4.3^{**}$	$75.8 \pm 5.7^*$	105.8 ± 7.7	$63.3 \pm 5.7^{**}$
WHR	$0.4 \pm 0.0^{**}$	$0.5 \pm 0.0^*$	0.6 ± 0.0	$0.4 \pm 0.0^{**}$
Waist/Hip	$0.7 \pm 0.1^*$	$0.8 \pm 0.1^*$	0.9 ± 0.0	$0.7 \pm 0.1^*$
Glicemia	80.3 ± 7.2	$76.8 \pm 9.3^*$	87.2 ± 10.5	$78.8 \pm 7.9^*$
Insulin	$6.8 \pm 2.3^*$	$8.9 \pm 5.2^*$	17.8 ± 5.3	$7.1 \pm 5.9^*$
HOMA	$1.3 \pm 0.5^*$	$1.7 \pm 1.0^*$	3.7 ± 1.1	$1.4 \pm 1.2^*$
Adiponectin	$9.4 \pm 4.3^*$	$7.3 \pm 4.1^*$	3.8 ± 2.3	$13.7 \pm 8.5^{**}$
Leptin	$2.7 \pm 1.5^{**}$	$8.9 \pm 5.5^*$	30.8 ± 14.7	$2.4 \pm 2.7^{**}$
Adj. Leptin	$0.3 \pm 0.1^{**}$	$0.4 \pm 0.2^*$	0.6 ± 0.3	$0.2 \pm 0.2^{**}$
LM (%)	$74.1 \pm 4.9^{**}$	$63.8 \pm 4.9^*$	49.0 ± 4.0	$76.4 \pm 5.8^{**}$
LM (Kg)	$34.7 \pm 4.3^*$	$37.1 \pm 3.8^*$	46.7 ± 3.7	$34.8 \pm 4.2^*$
FM (%)	$21.2 \pm 5.1^{**}$	$32.1 \pm 5.1^*$	47.8 ± 4.2	$18.7 \pm 6.1^{**}$
FM (Kg)	$10.0 \pm 3.0^{**}$	$18.9 \pm 4.2^*$	45.9 ± 7.4	$8.7 \pm 3.3^{**}$
RQ	$0.8 \pm 0.1^*$	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	$0.8 \pm 0.1^{**}$
EE	$979.6 \pm 101.2^{**}$	$1111.4 \pm 115.9^*$	1332.1 ± 132.3	$905.7 \pm 127.0^{**}$

BMI = Body Mass Index, WC = Waist Circumference, WHR = Waist/height ratio, LM = lean mass, FM = fat mass, RQ = respiratory coefficient (VCO₂/VO₂), EE = energy expenditure (*): different from the OB group (p<0,05), (**): different from the NW group (p<0,05)

Women with AN presented highest score in all questionnaires, followed by women with OB. As expected, women with AN had the highest score in eating restriction, and women with OB, in the binge eating screening tool. Women with AN and OB had higher depression risk and image dissatisfaction (in the BSQ tool) than women with CT or NW. (Table 2).

Table 2. Mental health and eating behavior questionnaires scores of women with constitutional thinness, normal weight, obesity, and anorexia nervosa

Group/ Variable	CT	NW	OB	AN
BAI	11.6±9.9	9.7±7.0	15.9±9.3	25.8±13.4**
BDI	8.9±6.6	8.5±7.9	17.0±6.6**	31.8±14.1**
EAT-26	9.5±4.7	14.7±8.7	24.5±7.3**	47.9±11.1**
BES	5.5±4.9	8.0±7.0	18.4±5.5**	17.6±9.5**
BCAQ	15.0±10.0	20.3±13.1	35.9±18.2**	53.1±22.3**
BSQ	57.8±18.3	81.9±38.0	139.7±19.4**	150.4±38.7**

(*) Different from the group OB, NW, CT, (**) different from the group NW and CT, (***) different from the group NW

Body shape satisfaction and binge eating behavior, evaluated respectively through BSQ and BES scores, correlated positively with BMI (BSQ: $r = 0.3$, $p = 0.008$, BES: $r = 0.3$, $p = 0.005$), waist circumference (BSQ: $r = 0.3$, $p = 0.009$, BES: $r = 0.4$, $p = 0.002$), waist/height ratio (BSQ: $r = 0.3$, $p = 0.011$, BES: $r = 0.3$, $p = 0.004$), body fat (BSQ: $r = 0.3$, $p = 0.029$, BES: $r = 0.3$, $p = 0.008$), leptin (BSQ: $r = 0.3$, $p = 0.010$, BES: $r = 0.3$, $p = 0.005$) and adjusted leptin for body fat (BSQ: $r = 0.3$, $p = 0.03$, BES: $r = 0.3$, $p = 0.010$).

DISCUSSION:

The analysis and comparison of physical, metabolic, and psychological characteristics of women with CT, NW, OB and AN have never been described in one single study.

The association between AN and psychiatric comorbidities is well established(3). According to the diagnostic criteria (DSM-5)(1), low body weight is an important feature of AN, as it is related to health risks, such as reduction of bone density, impaired growth, sexual and cerebral development, electrolyte imbalance and sudden death. AN is associated with the highest mortality rate of psychiatric illnesses, with an aggregate mortality nearing 5.6% per decade(2,5).

CT is also a state of low bodyweight, but it is characterized by the natural resistance to weight gain, absence of undernourishment, eating disorders, clinical diseases, or over-exercising. (6).

Although there are some studies about CT body composition, energy balance, biochemical and hormonal parameters, data are still inconsistent, and short-term and lifelong implications related to CT remain unknown. Psychological features in people with CT are also scarcely described, (20) The misdiagnose between CT with AN and other eating or clinical disorders is quite common, which contributes to stigmatization and inappropriate medical support for this population. In this study, we include women with CT and show that they and women with AN have many similar physical and metabolic characteristics, as already described in other studies, but there are critical psychological differences between them.

Although OB frequently coexists with psychiatric conditions, evidence about this association is still scarce. Most studies suggest that people with OB have a higher risk for anxiety(21), eating disorders(10), social phobia and concern about body shape(22). Some studies suggest a bidirectional link between OB and depression, as depression is more frequent in people with OB, and the presence of OB is related to poorer response to antidepressants. Likewise, weight loss following treatment of OB improves depressive symptoms in patients with mood disorders(23).

OB also negatively impacts life expectancy and quality of life, increases the risks of chronic diseases, and the costs to the healthcare system(24). Likewise, individuals with psychiatric disorders have a life expectancy ten years lower than the general population(25).

At the present study, women with OB presented scores as high as the ones with AN in almost all commonly used questionnaires as screening tools for depression, anxiety, eating disorders (food restriction and binge eating), and body image dissatisfaction. Women with CT and NW presented similar eating and mood profiles.

Interestingly, we also found that BSQ and BES score correlated positively with BMI, WC, WHR, BF, leptin, and adjusted leptin for BF, which points to the influence of adiposity in self shape satisfaction and binge eating. Identifying changes in body image perception in patients with OB is important because they might represent early symptoms of eating and dysmorphic disorders, interfering in weight loss expectations, adherence and consequently, the efficacy of the treatment(12). Nevertheless, more commonly, patients with OB seeking for treatment are questioned about the weight history, previous treatments, comorbidities, medications, lifestyle (physical activity, smoking and drinking habits) and family history, but questions related to mental health are seldom made.

The mental health status findings in women with OB, NW, CT and AN, highlight the importance of better understanding of diagnosis of eating disorders, to avoid misdiagnosis as in CT and AN. However, our casuistic was composed only by female volunteers aged 18-40 years, and we cannot extend our results to other population. Hence, more studies are necessary to better understand physical and psychological differences in people with OB, NW, CT and AN. Researches about the best psychological tools for mental health assessment in patients with OB are also important, so practitioners are able to identify risk factors to psychiatric comorbidities and refer to specialist when necessary.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING SOURCES

This study was supported by São Paulo Research Foundation (FAPESP) [grant number 2017/05305-5]; by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES); and by an award granted by Grupo Fleury.

References:

1. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013.
2. Mitchell JE, Peterson CB. Anorexia Nervosa. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1343-51.
3. Ulfvebrand S, Birgegård A, Norring C, Högdahl L, von Hausswolff-Juhlin Y. Psychiatric comorbidity in women and men with eating disorders results from a large clinical database. *Psychiatry Res*. 2015;230(2):294-9.
4. Smith AR, Zuromski KL, Dodd DR. Eating disorders and suicidality: what we know, what we don't know, and suggestions for future research. *Curr Opin Psychol*. 2018;22:63-7.
5. Gibson D, Workman C, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Psychiatr Clin North Am*. 2019;42(2):263-74.
6. Bailly M, Germain N, Galusca B, Courteix D, Thivel D, Verney J. Definition and diagnosis of constitutional thinness: a systematic review. *British Journal of Nutrition*. 2020;124(6):531-47.
7. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet*. 2014;383(9921):970-83.

8. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta analysis. *Asian J Psychiatr.* 2016;21:51-66.
9. Amiri S, Behnezhad S. Obesity and anxiety symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr.* 2019;33(2):72-89.
10. Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. *J Postgrad Med.* 2017;63(3):182-90.
11. da Luz FQ, Hay P, Touyz S, Sainsbury A. Obesity with Comorbid Eating Disorders: Associated Health Risks and Treatment Approaches. *Nutrients.* 2018;10(7):829.
12. Bouzas C, Bibiloni MDM, Tur JA. Relationship between Body Image and Body Weight Control in Overweight \geq 55-Year-Old Adults: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(9).
13. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
14. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(6):893-7.
15. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Neto FL, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2012;34(4):389-94.
16. Freitas SR, Lopes CS, Appolinario JC, Coutinho W. The assessment of binge eating disorder in obese women: a comparison of the binge eating scale with the structured clinical interview for the DSM-IV. *Eat Behav.* 2006;7(3):282-9.
17. Bighetti F. Tradução e validação do Eating Attitudes Test (EAT-26) em adolescentes do sexo feminino na cidade de Ribeirão Preto - SP. *Ribeirão Preto: Jornal Brasileiro de Psiquiatria;* 2004. p. 339-46.
18. Di Pietro M, Silveira DX. Internal validity, dimensionality and performance of the Body Shape Questionnaire in a group of Brazilian college students. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31(1):21-4.
19. Trejger Kachani A, Brunfentrinker Hochgraf P, Brasiliano S, Rodrigues Barbosa AL, Cordás TA, Conti MA. Psychometric evaluation of the "Body Checking and Avoidance Questionnaire--BCAQ" adapted to Brazilian Portuguese. *Eat Weight Disord.* 2011;16(4):e293-9.
20. Bailly M, Boscaro A, Pereira B, Féasson L, Boirie Y, Germain N, et al. Is constitutional thinness really different from anorexia nervosa? A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):913-71.
21. Fox CK, Gross AC, Rudser KD, Foy AMH, Kelly AS. Depression, Anxiety, and Severity of Obesity in Adolescents. *Clinical Pediatrics.* 2016;55(12):1120-5.
22. S A, Sagar R, Mehta M, T SI. Psychiatric Co-morbidities and Body Shape Dissatisfaction in Adolescents with Obesity - A School Based Case Controlled Study. *Indian J Pediatr.* 2021;88(3):235-9.
23. Jantaratnotai N, Mosikanon K, Lee Y, McIntyre RS. The interface of depression and obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2017;11(1):1-10.
24. Shamseddeen H, Getty JZ, Hamdallah IN, Ali MR. Epidemiology and economic impact of obesity and type 2 diabetes. *Surg Clin North Am.* 2011;91(6):1163-72, vii.
25. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(4):334-41.

3.3.2 Artigo 02

Gui Microbiome correlates with physical and psychological markers in women with different degrees of adiposity

Rosa PWL, Fernandes AE, Martins RCR, Sabino EC, Franco LAM, Camilo G, Santos AS, Cordás TA, Cercato C, Melo ME, Mancini MC

Submetido em: 18/06/2022.

Periódico: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
GUT MICROBIOME CORRELATES WITH PHYSICAL AND PSYCHOLOGICAL
MARKERS IN WOMEN WITH DIFFERENT DEGREES OF ADIPOSITY
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Clinical Research Article
Full Title:	GUT MICROBIOME CORRELATES WITH PHYSICAL AND PSYCHOLOGICAL MARKERS IN WOMEN WITH DIFFERENT DEGREES OF ADIPOSITY
Short Title:	GM, physical and psychological markers in women
Corresponding Author:	Paula Waki Lopes da Rosa, M.D. FMUSP: Universidade de Sao Paulo Faculdade de Medicina Sao Paulo, Sao Paulo BRAZIL
Corresponding Author's Institution:	FMUSP: Universidade de Sao Paulo Faculdade de Medicina
Order of Authors:	Paula Waki Lopes da Rosa, M.D. Ariana E. Fernandes Roberta C. R. Martins Ester C. Sabino Lucas A. M. Franco Gaspar Camilo Aritânia S. Santos Taki A. Cordás Cintia Cercato Maria Edna de Melo Marcio C. Mancini
Section/Category:	Obesity and Adipocyte Biology
Manuscript Classifications:	Co-Morbidities; Gastrointestinal Endocrinology; Leptin; Metabolism / Obesity; Microbiome
Abstract:	<p>INTRODUCTION</p> <p>Obesity (OB) and anorexia nervosa (AN) are associated with high mortality risks. Constitutional thinness (CT) is a physiologic state of low body weight with resistance to weight gain. Gut microbiome (GM) disturbances were reported in AN and OB when compared to normal weight (NW) individuals. We analyzed GM and its association with clinical and mental status in women with OB, AN, CT, or NW.</p> <p>OBJECTIVE</p> <p>To evaluate possible associations among adiposity, metabolic profile, psychological traits, and GM community structure in women with OB, AN, CT, and NW.</p> <p>METHODS</p> <p>A total of 77 women with OB (n=20), NW (n=19), CT (n=20), and AN (n=18) aged 18-40 years were submitted to anthropometric measures, laboratory tests, stool sample collection, and psychological questionnaires related to body image satisfaction, eating restriction, binge eating, anxiety, and depression. DNA was extracted from stool and subjected to 16S rRNA gene analysis.</p> <p>RESULTS</p>

	<p>Differences in GM among the groups emerged at every taxonomic level. OB showed a significant increase of Proteobacteria versus AN and CT; Butyricimonas was higher than other groups. On the contrary, Roseburia were depleted in AN versus CT and NW as well as Anaerotruncus colihominis versus NW. Akkermansia muciniphila was more prevalent in NW than in CT (p<0.05). Associations among bacterial community structure, body fat parameters, metabolic markers, and questionnaire scores were also identified (p<0.05).</p> <p>CONCLUSION</p> <p>GM differences and correlations between bacterial species and anthropometric, laboratorial, and mental parameters suggest some GM influence in OB and AN physiopathology.</p>						
Funding Information:	<table border="1"> <tr> <td>Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2017/05305-5)</td> <td>Marcio C. Mancini</td> </tr> <tr> <td>Grupo Fleury (III Prêmio de Inovação (2017))</td> <td>Dr Paula Waki Lopes da Rosa</td> </tr> <tr> <td>Casa do Psicólogo, uma editora Pearson (BDI and BAI)</td> <td>Taki A. Cordás</td> </tr> </table>	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2017/05305-5)	Marcio C. Mancini	Grupo Fleury (III Prêmio de Inovação (2017))	Dr Paula Waki Lopes da Rosa	Casa do Psicólogo, uma editora Pearson (BDI and BAI)	Taki A. Cordás
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2017/05305-5)	Marcio C. Mancini						
Grupo Fleury (III Prêmio de Inovação (2017))	Dr Paula Waki Lopes da Rosa						
Casa do Psicólogo, uma editora Pearson (BDI and BAI)	Taki A. Cordás						
Author Comments:	<p>GUT MICROBIOME CORRELATES WITH BODY FAT, METABOLIC MARKERS AND MENTAL HEALTH STATUS IN WOMEN WITH OBESITY, NORMAL WEIGHT, CONSTITUTIONAL THINNESS, AND ANOREXIA NERVOSA,~</p> <p>INTRODUCTION: Obesity (OB) and anorexia nervosa (AN) are associated with high mortality risks. Constitutional thinness (CT) is a physiologic state of low body weight with resistance to weight gain. Gut microbiome (GM) disturbances were reported in AN and OB when compared to normal weight (NW) individuals. We analyzed GM and its association with clinical and mental status in women with OB, AN, CT, or NW. OBJECTIVE: To evaluate possible associations among adiposity, metabolic profile, psychological traits, and GM community structure in women with OB, AN, CT, and NW. METHODS: A total of 77 women with OB (n=20), NW (n=19), CT (n=20), and AN (n=18) aged 18-40 years were submitted to anthropometric measures, laboratory tests, stool sample collection, and psychological questionnaires related to body image satisfaction, eating restriction, binge eating, anxiety, and depression. DNA was extracted from stool and subjected to 16S rRNA gene analysis. RESULTS: Differences in GM among the groups emerged at every taxonomic level. OB showed a significant increase of Proteobacteria versus AN and CT; Butyricimonas was higher than other groups. On the contrary, Roseburia were depleted in AN versus CT and NW as well as Anaerotruncus colihominis versus NW. Akkermansia muciniphila was more prevalent in NW than in CT (p<0.05). Associations among bacterial community structure, body fat parameters, metabolic markers, and questionnaire scores were also identified (p<0.05). CONCLUSION: GM differences and correlations between bacterial species and anthropometric, laboratorial, and mental parameters suggest some GM influence in OB and AN physiopathology.</p>						
Suggested Reviewers:							
Opposed Reviewers:							
Additional Information:							
Question	Response						
REPORTING GUIDELINES	Yes, this reports on the results of a clinical trial and complies with the CONSORT guidelines						
Does this manuscript report on the results of a clinical trial or an observational trial? If so, we encourage the authors to comply with the appropriate reporting guidelines, detailed in the author guidelines .							

<p>For more information on the CONSolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines, please see http://www.consort-statement.org/consort-2010.</p> <p>For more information on the STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology (STROBE) guidelines, please see https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home.</p>	
<p>DATA REPOSITORIES AND DATA REGISTRATION</p> <p>I have read and agree to take appropriate action to comply with the following Data Repositories and Data Registration guidelines and confirm that I have included the appropriate registration numbers / information in the text of the manuscript being submitted.</p>	<p>New Amino Acid or Nucleotide Sequences; Genomic, Proteomic, and Bioinformatic Requirements</p>
<p>CLINICAL TRIAL REGISTRATION</p> <p>This study reports on a clinical trial and I provide the Clinical Trial Registration number on the title page of my manuscript as described in the Clinical Trials Registration guidelines.</p>	<p>Not applicable to this manuscript.</p>
<p>CELL LINE AUTHENTICATION</p> <p>I have read and understood the Cell Line Authentication policy and describe my submission as follows:</p>	<p>Not applicable to my manuscript.</p>
<p>STEROID HORMONE MEASUREMENT</p>	<p>Not applicable to my manuscript.</p>

<p>I have read and understood the Steroid Hormone Measurement policy and describe my submission as follows:</p>	
<p>SPECIAL REQUESTS</p> <p>In place of a cover letter, enter specific comments or requests to the editors here</p>	
<p>DATA AVAILABILITY</p> <p>The Endocrine Society requires that authors provide a statement about the availability of data generated or analyzed in the submitted manuscript. This statement will be included in the final version of accepted manuscripts. During the submission process, authors are asked to select a statement that best describes their data availability and to include the selected statement in the manuscript document, just before the reference list. This section of the manuscript should be labelled "Data Availability." For more information, see the Author Guidelines.</p> <p>Options for these statements are below:</p>	<p>•Original data generated and analyzed during this study are included in this published article or in the data repositories listed in References.; •Some or all datasets generated during and/or analyzed during the current study are not publicly available but are available from the corresponding author on reasonable request.; •Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated or analyzed during the current study.; •Restrictions apply to the availability of some or all data generated or analyzed during this study to preserve patient confidentiality or because they were used under license. The corresponding author will on request detail the restrictions and any conditions under which access to some data may be provided. [Please note that selecting this option does not avoid the requirement to deposit 'omics and other large datasets in a suitable repository.]</p>

1 GUT MICROBIOME CORRELATES WITH BODY FAT, METABOLIC MARKERS AND MENTAL
2 HEALTH STATUS IN WOMEN WITH OBESITY, NORMAL WEIGHT, CONSTITUTIONAL
3 THINNESS, AND ANOREXIA NERVOSA

4 *Keywords: Obesity - anorexia nervosa – eating disorders - constitutional thinness – gut microbiota*
5 *– Proteobacteria – Roseburia - Anaerotruncus colihominis*

6 Author names and affiliations.

7 Paula W. L. da Rosa ^a

8 Ariana E. Fernandes ^a

9 Roberta C. R. Martins ^b

10 Ester C. Sabino ^b

11 Lucas A. M. Franco ^b

12 Gaspar Camilo ^b

13 Aritânia S. Santos ^a

14 Taki A. Cordás ^a

15 Cintia Cercato ^a

16 Maria Edna de Melo^a

17 Marcio C. Mancini ^a

18 ^a Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao
19 Paulo, SP, Brasil.

20 ^b Instituto de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo,
21 SP, Brasil.

22 Corresponding author

23 Paula Waki Lopes da Rosa

24 e-mail: paulawaki@gmail.com

25 Secretaria da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, Hospital das Clínicas da FMUSP, Av.
26 Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 7º andar, sala 7037, 05403-000 - São Paulo, SP, Brasil.

27 ABSTRACT:

28 INTRODUCTION: Obesity (OB) and anorexia nervosa (AN) are associated with high mortality
29 risks. Constitutional thinness (CT) is a physiologic state of low body weight with resistance to
30 weight gain. Gut microbiome (GM) disturbances were reported in AN and OB when compared to
31 normal weight (NW) individuals. We analyzed GM and its association with clinical and mental
32 status in women with OB, AN, CT, or NW.

33 OBJECTIVE: To evaluate possible associations among adiposity, metabolic profile, psychological
34 traits, and GM community structure in women with OB, AN, CT, and NW.

35 METHODS: A total of 77 women with OB (n=20), NW (n=19), CT (n=20), and AN (n=18) aged
36 18-40 years were submitted to anthropometric measures, laboratory tests, stool sample
37 collection, and psychological questionnaires related to body image satisfaction, eating restriction,
38 binge eating, anxiety, and depression. DNA was extracted from stool and subjected to 16S rRNA
39 gene analysis.

40 RESULTS: Differences in GM among the groups emerged at every taxonomic level. OB showed
41 a significant increase of *Proteobacteria* versus AN and CT; *Butyricimonas* was higher than other
42 groups. On the contrary, *Roseburia* were depleted in AN versus CT and NW as well as
43 *Anaerotruncus colihominis* versus NW. *Akkermansia muciniphila* was more prevalent in NW than
44 in CT (p<0.05). Associations among bacterial community structure, body fat parameters,
45 metabolic markers, and questionnaire scores were also identified (p<0.05).

46 CONCLUSION: GM differences and correlations between bacterial species and anthropometric,
47 laboratorial, and mental parameters suggest some GM influence in OB and AN physiopathology.

48

49 INTRODUCTION:

50 Obesity (OB) is associated with a high incidence of disabilities and mortality. Anorexia nervosa
51 (AN) is defined by an intense fear of gaining weight, thus leading to food intake restriction

52 regardless of low body weight. AN mostly affects adolescent girls and adult women. Patients with
53 AN do not recognize their disturbed perception of body shape, and the seriousness of their
54 leanness, which can become life-threatening. Coexisting psychiatric conditions are common, and
55 the mortality rate is highest among all psychiatric disorders. It is related to suicide or clinical issues
56 (1-4). AN treatment is still based on psychotherapy and drug administration to deal with the
57 different psychiatric comorbidities, but its management is still difficult and not assertive. Hence,
58 any potential therapy target such as the gut microbiome (GM)—as well as its modulation through
59 prebiotics and probiotics—must be considered (5).

60 Low body weight can also be a normal condition as in subjects with constitutional thinness (CT).
61 Most studies suggest that women are CT when the body mass index (BMI) is low (under 18.5
62 kg/m²) without undernourishment, overexercising, and with physiological periods, weight stability,
63 and resistance to weight gain (6).

64 Recent studies on GM in patients with AN and OB have shown that GM can influence different
65 metabolic functions such as weight balance, appetite control, and insulin secretion through the
66 gut-brain axis (GBA) regulation (7, 8). GM, in turn, is highly influenced by diet and lifestyle (8).

67 Surprisingly, no study has yet compared individuals with AN, CT, normal weight (NW), and OB in
68 terms of a link between nutritional, metabolic, and mental health status; the role of the GBA here
69 remains unclear. Thus, the aim of this study is to compare anthropometric, laboratory, mental
70 health status, and GM parameters in women with OB, NW, CT, and AN, and to evaluate possible
71 associations among these variables.

72 METHODS:

73 A cross-sectional study was conducted between January 2018 and January 2020. Participants
74 were recruited by advertisements in the hospital website and wall ads. The inclusion criteria were
75 women aged 18 to 40 years divided into groups according to their BMI (OB: ≥ 30 kg/m², NW: >18.5
76 and <25 kg/m², CT: ≤ 18.5 kg/m² without criteria for eating disorders and AN: ≤ 18.5 kg/m² with
77 diagnosis according to the DSM-5 criteria). Subjects who were pregnant or used any antibiotics
78 or probiotics in the prior three months before sample collection as well as those with chronic
79 diseases that could affect body weight or GM were excluded.

80 Patients were evaluated for anthropometric, metabolic, and psychological parameters. The GM
81 was analyzed through next-generation sequencing of 16SrNA gene extracted from fecal samples.
82 The study procedure was performed in agreement with the Declaration of Helsinki (1995, as
83 revised in Edinburgh in 2000) and approved by the Ethics Committee for Analysis of Research
84 Projects of the Clinical Board of the institution. Written consent was collected from all participants.

85 Anthropometry and adiposity metabolic profile

86 All subjects were submitted to weight, height, BMI, waist circumference (WC), waist-to-height ratio
87 (WHR), and waist-to-hip ratio measures. The BMI was calculated as the ratio between weight,
88 expressed in kilograms, and height, expressed in meters squared. WC was measured at the
89 midpoint between the lowest rib and the top of the iliac crest. Hip circumference was measured
90 around the widest portion of the buttocks. A non-elastic tape was used for both measures as
91 recommended by World Health Organization (WHO)(9). WHR was calculated by dividing the waist
92 measurement by height in centimeters. Abdominal obesity was defined as a WHR >0.5. Body
93 composition (lean and fat mass) was evaluated by the electrical bioimpedance InBody 720 device
94 (BiospaceCo. Ltd, Seoul, Korea) (10). Energy expenditure and respiratory coefficients were
95 measured by indirect calorimetry using the Analyzer Assembly Vmax Encore 29 (Vyair Medical
96 Mettaw, USA).

97 Patients were submitted to blood samples collection after 12 hours of fasting. Laboratory analysis
98 included total cholesterol, low density lipoprotein, high density lipoprotein, triglycerides, glucose,
99 insulin, glycated hemoglobin, 25(OH)vitamin D, thyroid-stimulating hormone (TSH), alanine
100 aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma glutamyl
101 transferase, uric acid, leptin, and adiponectin levels. Adjusted leptin was calculated as the leptin
102 level divided by total fat mass. Insulin resistance was appraised using the homeostatic model
103 assessment of insulin resistance (HOMA-IR).

104 Mood, eating behavior and self-image satisfaction questionnaires

105 All participants submitted to the Beck Anxiety Inventory (BAI) (11), Beck Depression Test (BDI)
106 (12), Binge Eating Scale (BES) (13), Eating Attitudes Test 26 (EAT-26) (14), Body Shape
107 Questionnaire (BSQ) (15), and Body Checking and Avoidance Questionnaire (BCAQ) (16).

108 GM Analysis

109 Participants collected fecal samples in a provided tube containing 3.5 mL of guanidine to conserve
110 the genomic DNA. The material was stored in the freezer until delivery to the lab within 24 hours
111 and then immediately frozen at -20 °C (17). Stool DNA was extracted using the DNeasy
112 PowerSoil® Kit (Qiagen, Hilden, Germany), and seven of the nine hypervariable regions (all
113 except V1 and V5) of the 16S rRNA gene were sequenced by the Ion Torrent Personal Genome
114 Machine™ (PGM™) (Thermo Fisher Scientific Inc., Massachusetts, USA) using the sequencing
115 kit Ion PGM™ Hi-Q™ View Chef (Thermo Fisher Scientific Inc.). The sequencing reads were
116 filtered, and the generated files were processed and grouped into operational taxonomic units
117 using the software Ion Reporter (Thermo Fisher Scientific Inc.); Greengenes 16S served as the
118 reference database (v.13.8).

119 STATISTICAL ANALYSIS:

120 Analyses were conducted using SPSS version 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences
121 Inc., USA). Descriptive values of the anthropometric metrics, laboratory data, questionnaire
122 scores, and GM data in each group were analyzed by Kruskal-Wallis nonparametric test.
123 Associations between the questionnaires scores and the adiposity profile were tested using
124 correlation analysis (Spearman correlation coefficient). Variables were expressed as mean ±
125 standard deviation (SD), and the level of significance was set as $p < 0.05$.

126

127 RESULTS:

128 A total of 77 volunteers were selected of the 144 who enrolled (Figure 1). The mean age of the
129 participants was 27.8 ± 6.8 years (AN = 27.2 ± 7.5 , OB = 30.2 ± 5.7 , NW = 28.3 ± 7.0 , CT = 25.1 ± 6.3 , p
130 = 0.125).

131

132 Anthropometry, adiposity metabolic, and mental health profile

133 The OB group had a higher BMI, WHR, WC, waist-to-hip ratio, relative and absolute body fat,
134 fasting glucose and insulin levels, uric acid, HOMA index, leptin levels, and adjusted leptin than

135 the other three groups. OB had also the lowest adiponectin levels and a low relative lean body
136 mass value. The AN and CT groups had no differences between each other—neither
137 anthropometric nor metabolic parameters (Table 1).

138 The AN group had the highest eating restriction (EAT) score followed by OB group (AN = 47.9,
139 OB = 24.5, CT = 9.5, NW = 14.7, $p < 0.001$). The AN group also had the highest score in terms of
140 anxiety (BAI). They were significantly different from the NW and CT groups (AN = 25.8, OB =
141 15.9, CT = 11.6, NW = 9.7, $p < 0.001$). Depression (BDI), body dissatisfaction (BDI), and binge
142 eating (BES) scores were higher in AN and OB versus NW and CT ($p < 0.001$). The BSQ and BES
143 scores also correlated positively with BMI, WC, WHR, leptin levels, and adjusted leptin ($p < 0.05$).

144

145 GM profile:

146 Differences in GM among the four groups emerged at every taxonomic level. OB showed a
147 significant increase of the phylum *Proteobacteria* versus AN and CT ($p < 0.001$) (Figure 2, Table
148 4). The OB group also presented more of the genera *Butyricimonas* ($p = 0.038$) than the other
149 groups. Genus *Roseburia* was depleted in AN versus CT and NW ($p = 0.039$). *Akkermansia*
150 *muciniphila* was more common in the NW group than in CT ($p = 0.013$) (Table 4). *Anaerotruncus*
151 *colihominis* was more prevalent in AN than in NW group ($p = 0.007$). It positively correlated with
152 adiponectin levels and anxiety score and negatively correlated with BMI, WHR, glycated
153 hemoglobin, leptin, and adjusted leptin.

154 The correlation between GM, anthropometric, metabolic, and psychological data are detailed in
155 Table 5. *Coprococcus* correlates positively with BMI, BES score, glycated hemoglobin, and leptin
156 levels. *Clostridium nexile* correlates positively with BSQ score. *Roseburia inulinivorans* correlated
157 positively with BMI, HOMA, glycated hemoglobin, leptin levels, and adjusted leptin; it negatively
158 correlated with adiponectin levels. *Clostridium sp.* correlated positively with HDL-c and
159 adiponectin levels and negatively with WHR, insulin levels, and the HOMA index.

160

161

162 DISCUSSION:

163

164 As expected, the OB group had higher BMI, WHR, WC, waist-to-hip ratio, relative and absolute
165 body fat, fasting glucose, insulin levels, HOMA index, leptin levels, and adjusted leptin than the
166 other three groups. The AN and CT groups had the lowest anthropometric and metabolic markers
167 and did not differ between each other. This finding corroborates the importance of psychological
168 screening tools for an accurate diagnosis and differentiation of the two entities: The first one is
169 associated with high mortality and the second is not (18).

170 Here, the abundance of the phylum *Proteobacteria* was significantly increased in the OB group
171 versus the other three groups. The association of increased *Proteobacteria* with obesity and
172 metabolic disorders is consistent in the literature (19, 20) and has already been suggested as a
173 dysbiosis marker (21). We also found *Roseburia spp* depletion in the AN group relative to CT and
174 NW similar to other groups (5, 22, 23).

175 The CT and AN groups did not differ in terms of anthropometric markers. Indeed, CT, NW, and
176 AN were similar in terms of their laboratory assays. However, the psychological findings in the
177 AN group are completely different from CT and NW. It is interesting that they do not differ in
178 anthropometric and metabolic parameters but are completely different in terms of their mental
179 health status. These findings suggest that physical, metabolic, and psychological aspects are
180 collectively associated with individuals' abundance of the genus *Roseburia spp*.

181 The reduction of butyrate-producing microbes—specifically *Roseburia spp*.—is largely described
182 in literature (22, 24) for its association with AN as well as mood disorders such as anxiety and
183 depression (5, 25). Our findings are consistent with a depleted abundance of *Roseburia spp* in
184 the AN group, which also had the highest score for depression and anxiety.

185 The increased abundance of *Butyricimonas* in the OB group is discordant with previous studies.
186 Most of these studies report an association between this genus and metabolic benefits, such as
187 resistance to weight gain, hyperglycemia, liver steatosis, and dyslipidemia (26, 27). In mouse
188 models, the relative abundance of *Butyricimonas spp*. in the gut was increased after treatment of
189 metabolic disorders with metformin and statins. It was significantly associated with metabolic

190 markers (28, 29). However, research about the human health impact of *Butyricimonas spp.*
191 remains rare.

192 The genera *Butyricimonas* and *Roseburia* produce short-chain fatty acids (SCFAs), especially
193 butyrate, by fermenting dietary fiber. SCFAs downregulate inflammation, serve as a substrate for
194 colonic cells, and modulate central regulation of mood, appetite, food intake, and energy balance
195 through a complex neuro-humoral signaling in the GBA—a bidirectional communication pathway
196 between the gastrointestinal tract and the central nervous system (8, 30).

197 *Akkermansia muciniphila* is an anaerobic bacterial species and comprises 3%-5% of the GM of
198 healthy humans. It colonizes the intestinal mucosal layer and degrades mucin into substrates for
199 butyrate production by *Faecalibacterium prausnitzii* (31). *Akkermansia muciniphila* is often
200 described for its anti-inflammatory effects; its reduced abundance in the gut is associated with
201 inflammatory bowel diseases and metabolic disorders such as obesity, diabetes, and
202 atherosclerosis (32). Our study did not find large differences among the OB group and the others
203 except that the NW was more abundant than the CT group.

204 We found some interesting correlations between GM and metabolic, anthropometric, and
205 psychological traits. There were some species that positively correlated with adiposity or insulin-
206 resistance markers (BMI, WC, WHR, leptin levels, glycated hemoglobin, HOMA) such as
207 *Coprococcus comes* and *Roseburia inulinivorans*. Others were negatively correlated such as
208 *Anaerotruncus colihominis* and *Clostridium sp.*

209 Interestingly, *Anaerotruncus colihominis* was more prevalent in AN than in the NW group.
210 Although this species was first described in 2004 as a SCFA producer (33), there are very few
211 studies about its role in human health (34, 35). To date, none of them associated it with OB or
212 eating disorders.

213 One limitation of our study is that it was not possible to exclude individuals using psychiatric
214 medications. We are a reference hospital, and thus all of our AN volunteers were already treating
215 their comorbidities when recruited. However, this is the first study to compare women with OB,
216 AN, NW, and CT in terms of anthropometric, metabolic, psychological, and GM parameters. The
217 results could provide tools for a more accurate diagnosis of AN as well as better differentiation
218 between AN and CT. The next-generation sequencing methods and software used in this project

219 enabled us to make GM comparisons at the species levels—this is still relatively rare in the
220 literature.

221

222 CONCLUSION:

223 Our findings corroborate the challenges in distinguishing CT and AN as well as the challenges in
224 determining AN severity only by physical and metabolic parameters. We strengthen the
225 importance of more studies using CT as a comparative group for better understanding of this
226 entity and differentiation with other clinical and psychiatric diseases that are associated with low
227 BMI.

228 This study also suggests that some bacteria are biomarkers of mental and metabolic health. The
229 indication changes as a function of taxonomy: enhanced abundance of the phylum *Proteobacteria*
230 for OB, reduced abundance of the genus *Roseburia* for AN, and correlation between some
231 species and adiposity parameters. GM can affect mood, appetite control, and metabolism through
232 the GBA, and thus factors other than BMI are involved in GM composition. More studies about
233 each bacterial role in mental status and metabolism are necessary. Specific GM modulation can
234 be an alternative therapeutic strategy for eating and mood disorders and for OB.

235 The negative association between *Anaerotruncus colihominis* and metabolic parameters of
236 adiposity—as well as its higher prevalence in women with AN than women with CT—suggest that
237 there may be some influence of this species in the underlying mechanisms of eating disorders.
238 *Anaerotruncus colihominis* could be a promising therapeutic target. However, more studies are
239 needed to better understand its role in human health and establish any causality.

240 DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

241 The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship,
242 and/or publication of this article.

243 FUNDING SOURCES

244 This study was supported by São Paulo Research Foundation (FAPESP) [grant number
245 2017/05305-5]; by an award granted by Grupo Fleury, and by the publishing company “Casa do

246 Psicólogo, uma editora Pearson" (questionnaires supply - Beck Depression Inventory and Beck
247 Anxiety Inventory)

248 REFERENCE:

- 249 1. Mitchell JE, Peterson CB. Anorexia Nervosa. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1343-51.
250 2. Marucci S, Ragione LD, De Iaco G, Mococchi T, Vicini M, Guastamacchia E, et al. Anorexia
251 Nervosa and Comorbid Psychopathology. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*.
252 2018;18(4):316-24.
253 3. Sullivan PF. Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*. 1995;152(7):1073-4.
254 4. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.
255 Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013.
256 5. Borgo F, Riva A, Benetti A, Casiraghi MC, Bertelli S, Garbossa S, et al. Microbiota in
257 anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests.
258 *PLoS One*. 2017;12(6):e0179739.
259 6. Bailly M, Germain N, Galusca B, Courteix D, Thivel D, Verney J. Definition and diagnosis
260 of constitutional thinness: a systematic review. *British Journal of Nutrition*. 2020;124(6):531-47.
261 7. Mörk S, Lackner S, Müller W, Gorkiewicz G, Kashofer K, Oberascher A, et al. Gut
262 microbiota and body composition in anorexia nervosa inpatients in comparison to athletes,
263 overweight, obese, and normal weight controls. *Int J Eat Disord*. 2017;50(12):1421-31.
264 8. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in
265 microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):461-78.
266 9. Nishida C, Ko GT, Kumanyika S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in
267 populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-
268 Hip Ratio. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(1):2-5.
269 10. Gibson AL, Holmes JC, Desautels RL, Edmonds LB, Nuudi L. Ability of new octapolar
270 bioimpedance spectroscopy analyzers to predict 4-component-model percentage body fat in
271 Hispanic, black, and white adults. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(2):332-8.
272 11. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety:
273 psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893-7.
274 12. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Neto FL, Andrade LH, Wang YP. Validation of the
275 Brazilian Portuguese Version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Revista*
276 *Brasileira de Psiquiatria*. 2012;34(4):389-94.
277 13. Freitas SR, Lopes CS, Appolinario JC, Coutinho W. The assessment of binge eating
278 disorder in obese women: a comparison of the binge eating scale with the structured clinical
279 interview for the DSM-IV. *Eat Behav*. 2006;7(3):282-9.
280 14. Bighetti F. Tradução e validação do Eating Attitudes Test (EAT-26) em adolescentes do
281 sexo feminino na cidade de Ribeirão Preto - SP. Ribeirão Preto: *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*;
282 2004. p. 339-46.
283 15. Di Pietro M, Silveira DX. Internal validity, dimensionality and performance of the Body
284 Shape Questionnaire in a group of Brazilian college students. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31(1):21-
285 4.
286 16. Trejger Kachani A, Brunfentrinker Hochgraf P, Brasiliano S, Rodrigues Barbosa AL, Cordás
287 TA, Conti MA. Psychometric evaluation of the "Body Checking and Avoidance Questionnaire--
288 BCAQ" adapted to Brazilian Portuguese. *Eat Weight Disord*. 2011;16(4):e293-9.
289 17. Ribeiro RM, Souza-Basqueira MD, Oliveira LCD, Salles FC, Pereira NB, Sabino EC. An
290 alternative storage method for characterization of the intestinal microbiota through next
291 generation sequencing. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2018;60(0).

- 292 18. Bailly M, Boscaro A, Pereira B, Féasson L, Boirie Y, Germain N, et al. Is constitutional
293 thinness really different from anorexia nervosa? A systematic review and meta-analysis. *Rev*
294 *Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):913-71.
- 295 19. Crovesy L, Masterson D, Rosado EL. Profile of the gut microbiota of adults with obesity:
296 a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2020;74(9):1251-62.
- 297 20. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact
298 of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and
299 rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2010;107(33):14691-6.
- 300 21. Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut
301 microbiota. *Trends Biotechnol.* 2015;33(9):496-503.
- 302 22. Mondot S, Lachkar L, Doré J, Blottière HM, Hanachi M. Roseburia, a decreased bacterial
303 taxon in the gut microbiota of patients suffering from anorexia nervosa. *Eur J Clin Nutr.* 2022.
- 304 23. Mack I, Cuntz U, Grämer C, Niedermaier S, Pohl C, Schwiertz A, et al. Weight gain in
305 anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles,
306 and gastrointestinal complaints. *Sci Rep.* 2016;6:26752.
- 307 24. Di Lodovico L, Mondot S, Doré J, Mack I, Hanachi M, Gorwood P. Anorexia nervosa and
308 gut microbiota: A systematic review and quantitative synthesis of pooled microbiological data.
309 *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;106:110114.
- 310 25. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The
311 neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat*
312 *Microbiol.* 2019;4(4):623-32.
- 313 26. Rodriguez J, Hiel S, Neyrinck AM, Le Roy T, Pötgens SA, Leyrolle Q, et al. Discovery of the
314 gut microbial signature driving the efficacy of prebiotic intervention in obese patients. *Gut.*
315 2020;69(11):1975-87.
- 316 27. Lee H, An J, Kim J, Choi D, Song Y, Lee CK, et al. A Novel Bacterium, *Butyricimonas virosa*,
317 preventing HFD-induced diabetes and metabolic disorders in mice via GLP-1 receptor. *Front*
318 *Microbiol.* 2022;13:858192.
- 319 28. Kim J, Lee H, An J, Song Y, Lee CK, Kim K, et al. Alterations in Gut Microbiota by Statin
320 Therapy and Possible Intermediate Effects on Hyperglycemia and Hyperlipidemia. *Front*
321 *Microbiol.* 2019;10:1947.
- 322 29. Lee H, Lee Y, Kim J, An J, Lee S, Kong H, et al. Modulation of the gut microbiota by
323 metformin improves metabolic profiles in aged obese mice. *Gut Microbes.* 2018;9(2):155-65.
- 324 30. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in
325 obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(10):747-56.
- 326 31. Macchione IG, Lopetuso LR, Ianiro G, Napoli M, Gibiino G, Rizzatti G, et al. *Akkermansia*
327 *muciniphila*: key player in metabolic and gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*
328 2019;23(18):8075-83.
- 329 32. Hasani A, Ebrahimzadeh S, Hemmati F, Khabbaz A, Gholizadeh P. The role of
330 *Akkermansia muciniphila* in obesity, diabetes and atherosclerosis. *J Med Microbiol.* 2021;70(10).
- 331 33. Lawson PA, Song Y, Liu C, Molitoris DR, Vaisanen M-L, Collins MD, et al. *Anaerotruncus*
332 *colihominis* gen. nov., sp. nov., from human faeces. *International Journal of Systematic and*
333 *Evolutionary Microbiology.* 2004;54(2):413-7.
- 334 34. Yao Y, Yan L, Chen H, Wu N, Wang W, Wang D. *Cyclocarya paliurus* polysaccharides
335 alleviate type 2 diabetic symptoms by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids.
336 *Phytomedicine.* 2020;77:153268.
- 337 35. Lee J-Y, Mannaa M, Kim Y, Kim J, Kim G-T, Seo Y-S. Comparative Analysis of Fecal
338 Microbiota Composition Between Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Patients. *Genes.*
339 2019;10(10):748.

340

341 TABLES AND FIGURES:

342 Table 1. Anthropometric and metabolic parameters of patients of groups with constitutional thinness, normal
 343 weight, obesity, and anorexia nervosa (Kruskall-Wallis nonparametric test).

Group/Variable	CT	NW	OB	AN
BMI (kg/m ²)	17.3±1.2 ^{*,**}	22.8±1.7 [*]	35.7±2.6	17.1±1.3 ^{***}
WC (cm)	64.2±4.3 ^{***}	75.8±5.7 [*]	105.8±7.7	63.3±5.7 ^{***}
WHR	0.4±0.0 ^{***}	0.5±0.0 [†]	0.6±0.0	0.4±0.0 ^{***}
Waist/Hip	0.7±0.1 [†]	0.8±0.1 [†]	0.9±0.0	0.7±0.1 [†]
Uric acid (mg/dL)	4.1±0.7 [*]	3.7±0.8	5.1±1.3	3.4±0.9 [*]
Aspartate aminotransferase(U/L)	18.4±3.4	15.8±4.0	18.3±6.3	18.2±8.5
Alanine aminotransferase (U/L)	14.7±4.5	14.7±8.3 [*]	22.0±13.0	16.6±17.7 [*]
Alkaline Phosphatase (U/L)	54.9±16.5 [*]	55.4±21.7	72.6±25.8	62.4±16.1
Gama glutamyltransferase (U/L)	11.7±4.1 [*]	11.6±4.2 [†]	29.3±22.0	21.1±24.7
Glucose levels (mg/dL)	80.3±7.2	76.8±9.3 [†]	87.2±10.5	78.8±7.9 [†]
Insulin (µU/mL)	6.8±2.3 [†]	8.9±5.2 [†]	17.8±5.3	7.1±5.9 [†]
HOMA	1.3±0.5 [*]	1.7±1.0 [†]	3.7±1.1	1.4±1.2 [†]
Total Cholesterol (mg/dL)	159.8±28.2	166.5±25.0	178.2±37.0	172.7±40.8
Low density lipoprotein (mg/dL)	81.9±22.7 [†]	90.6±24.0	106.4±33.5	85.9±31.5
High density lipoprotein (mg/dL)	61.5±14.5	60.1±11.9	50.7±10.5	71.3±21.6 [†]
Triglycerides (mg/dL)	77.7±32.4	72.1±32.8 [*]	109.8±50.7	74.1±26.9 [*]
TSH (µU/mL)	2.4±1.7	1.9±1.1	2.1±1.1	2.1±1.3
25(OH)Vitamin D (ng/mL)	22.0±7.8	24.9±8.9	22.2±6.3	17.6±10
Adiponectin (µg/mL)	9.4±4.3 [†]	7.3±4.1 [†]	3.8±2.3	13.7±8.5 ^{***}
Leptin (ng/mL)	2.7±1.5 ^{***}	8.9±5.5 [†]	30.8±14.7	2.4±2.7 ^{***}
Leptin/fat mass (ng/mL/Kg)	0.3±0.1 ^{***}	0.4±0.2 [†]	0.6±0.3	0.2±0.2 ^{***}
LM (%)	74.1±4.9 ^{***}	63.8±4.9 [†]	49.0±4.0	76.4±5.8 ^{***}
LM (Kg)	34.7±4.3 [†]	37.1±3.8 [†]	46.7±3.7	34.8±4.2 [†]
FM (%)	21.2±5.1 ^{***}	32.1±5.1 [†]	47.8±4.2	18.7±6.1 ^{***}
FM (Kg)	10.0±3.0 ^{***}	18.9±4.2 [†]	45.9±7.4	8.7±3.3 ^{***}
RQ	0.8±0.1 [†]	0.7±0.1	0.7±0.1	0.8±0.1 ^{***}
EE (kcal/d)	980±101 ^{***}	1111±116 [*]	1332±132	906±127 ^{***}

344 CT = constitutional thinness, NW = normal weight, OB = obesity, AN = anorexia nervosa, BMI = body mass
 345 index, WC = waist circumference, WHR = waist/height ratio, LM = lean mass, FM = fat mass, RQ =
 346 respiratory coefficient (VCO₂/VO₂), EE = energy expenditure.
 347

348 (*): different from the OB group (p<0,05), (**): different from the NW group (p<0,05)

349

350 Table 2. Taxa relative abundance in the four groups (Kruskall-Wallis nonparametric test).

Taxa	Relative abundance	p
------	--------------------	---

Taxonomic Level		CT	NW	OB	AN	
Phylum	<i>Proteobacteria</i>	12.1±12.8	13.4±8.2	16.2±7.6 [*]	7.5±4.5	<0.001
Genus	<i>Roseburia</i>	2.5±1.5	3.0±3.5	2.2±1.9	1.8±3.0 ^{**}	0.039
	<i>Butyricimonas</i>	17.0±24.8 x10 ⁻²	15.3±21.2 x10 ⁻²	43.3±43.3 x10 ^{-2****}	15.2±16.7 x10 ⁻²	0.038
Species	<i>Anaerotruncus</i>	2.4±9.1	0.1±0.2	0.7±2.5	2.5±4.2	0.007
	<i>colihominis</i>	x10 ⁻²	x10 ⁻²	x10 ⁻²	x10 ^{-2****}	
	<i>Akkermansia muciniphila</i>	0.1±0.5 x10 ^{-2***}	30.4±62.1 x10 ^{-2**}	2.4±6.4 x10 ⁻²	1.1±2.9 x10 ⁻²	0.013

351 CT = constitutional thinness, NW = normal weight, OB = obesity, AN = anorexia nervosa,

352 ^{*} different from AN and CT group

353 ^{**} different from CT group

354 ^{***} different from NW group

355 ^{****} different from NW, CT and AN

356

357 Table 3. Species correlation with anthropometric, metabolic, and mental health status (Spearman correlation
358 coefficient).

	<i>Clostridium nexile</i>	<i>Clostridium sp.</i>	<i>Coprococcus comes</i>	<i>Roseburia inulinivorans</i>	<i>Anaerotruncuscolihominis</i>
BMI	0.033	-0.195	0.267 [*]	0.234 [*]	-0.295 [*]
WHR	0.008	-0.257 [*]	0.163	0.089	-0.241 [*]
25(OH)D (mg/dL)	0.070	-0.112	0.049	0.105	-0.263 [*]
Uric acid (mg/dL)	-0.095	-0.147	0.152	0.169	-0.244 [*]
Insulin (μU/mL)	0.005	-0.274 [*]	0.168	0.217	-0.172
HOMA	0.032	-0.265 [*]	0.185	0.255 [*]	-0.224
HbA1c	0.079	-0.030	0.285 [*]	0.228 [*]	-0.262 [*]
high density lipoprotein (mg/dL)	0.095	0.296 [*]	-0.071	-0.108	0.069
Adiponectin (μg/mL)	-0.108	0.252 [*]	-0.197	-0.230 [*]	0.325 [*]
Leptin (ng/mL)	0.016	-0.147	0.284	0.274 [*]	-0.287 [*]
Leptin/fat mass (ng/mL/Kg)	0.026	-0.113	0.193	0.318 [*]	-0.272 [*]
BAI	-0.106	-0.008	0.038	-0.135	0.275 [*]
BSQ	-0.238 [*]	0.023	0.157	-0.041	0.071
BES	-0.214	0.098	0.279 [*]	0.040	0.079

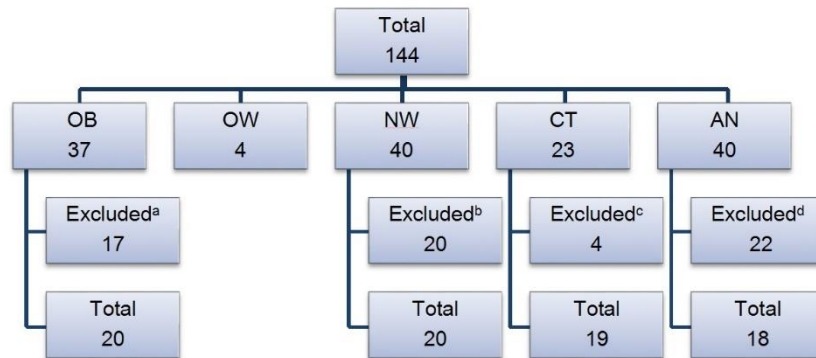
359 BAI = Beck Anxiety Inventory, BSQ = Body Shape Questionnaire, BES = Binge Eating Score.

360 ^{*} = p<0.05

361

362 *Figure 1. Study total population.*

363



364

365 *AN = anorexia nervosa, CT = constitutional thinness, NW = normal weight, OB = obesity*

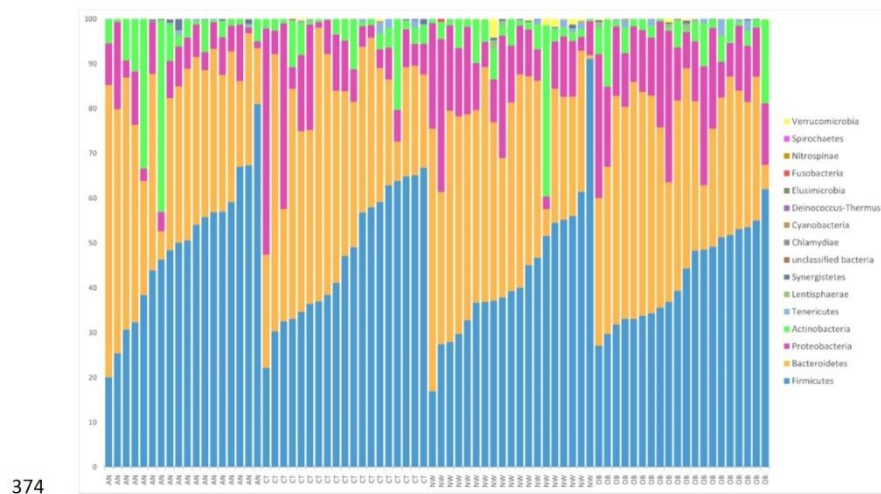
366

367 ^a: 15 declined, 2 had BMI > 30 kg/m²368 ^b: 9 declined, 1 appendectomy369 ^c: 3 declined, 1 presented high scores in the eating restriction and body dissatisfaction questionnaires.370 ^d: 2 were diagnosed with nonspecific eating disorder instead of AN, 2 aged > 50 years, 8 declined during sample collecting, 10 refused to participate

371

372 *OW = overweight*

373 Figure 2. Differences in gut microbiota composition among the four groups at the phylum level.



4 CONCLUSÃO

Verificamos, portanto, que a MI é diferente os quatro grupos no que diz respeito a diversidade alfa e abundância, e que existem correlações entre os achados de MI, e parâmetros clínicos e de saúde mental.

Constatamos maior abundância do filo *Proteobacteria* no grupo OB em relação ao grupo AN e MC e do gênero *Butyrivibrio* em relação aos grupos PN, MC e AN.

O grupo AN apresentou menor abundância do gênero *Roseburia spp* em relação aos grupos PN e MC e da espécie *Anaerotruncus colihominis* em relação ao grupo MC.

O grupo PN apresentou maior abundância da espécie *Akkermansia muciniphila* em relação ao grupo MC.

O grupo PN apresentou menor diversidade alfa em relação ao grupo OB ($p = 0.035$)

Em relação à comparação dos parâmetros antropométricos e laboratoriais, observamos que o grupo OB apresentou, em relação aos três outros grupos, maior IMC, RCE, CA, RCQ, gordura corporal absoluta e percentual, níveis séricos de leptina e leptina ajustada para gordura corporal, insulinemia e glicemia de jejum, índice HOMA, e ácido úrico, além de menores valores de adiponectina e massa magra percentual. O grupo AN e MC não apresentou diferenças antropométricas e metabólicas significativas entre si.

Em relação aos questionários, pudemos observar que a saúde mental no grupo AN e OB é pior em relação aos grupos EU e MC, tanto na gravidade dos sintomas depressivos e ansiosos quanto na dos sintomas de transtorno alimentar e insatisfação corporal

- No questionário BAI observamos que o grupo AN apresenta maior pontuação que os grupos MC e PN, e no BDI, que os grupos OB e AN apresentam maior pontuação que os grupos MC e PN.
- No questionário EAT, observamos que o grupo AN apresenta pontuação maior que os demais grupos, e que o grupo OB apresenta maior

pontuação em relação aos grupos MC e PN.

- No ECAP, constatamos que os grupos OB e AN apresentam pontuação maior que os dos grupos MC e PN.
- No BCAQ, observamos que o grupo AN apresenta maior pontuação que os dos grupos MC e PN, e que o grupo OB apresenta pontuação maior que o do grupo PN.
- No BSQ, observamos que os grupos OB e AN apresentam pontuação maior que os grupos MC e PN ($p < 0,05$).

Anexos



5 ANEXOS

5.1 Anexo A: complemento de casuística e métodos

5.1.1 Casuística

A casuística do estudo foi constituída por 77 mulheres com idade entre 18 e 40 anos, divididas em quatro grupos: 20 mulheres com OB (IMC ≥ 30 kg/m²) provenientes do Ambulatório de Obesidade do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP); 19 mulheres com PN (IMC $\geq 18,5$ e $< 25,0$ kg/m²), 20 mulheres com MC (IMC $< 18,5$ kg/m²), 17 com AN (IMC $< 18,5$ kg/m²) do Ambulatório de Anorexia do AMBULIM (do Instituto de psiquiatria do HCFMUSP). Os diagnósticos de OB, PN, MC estão de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS)(1), e o de AN com o DSM-5(70).

Os critérios de exclusão foram: doenças infecciosas, uso de antibióticos nos três meses anteriores à coleta de material biológico, gestação atual, antecedente de cirurgia do TGI, alcoolismo ou dependência química, quimioterapia, radioterapia, diagnóstico de doenças endócrino-metabólicas que pudessem causar alteração de peso (ex: doença de Cushing, hipotireoidismo descompensado), ou que envolvessem o TGI (ex: doença inflamatória intestinal).

5.1.2 Considerações éticas:

Este projeto está de acordo com os requisitos da Comissão de Ética para análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do HCFMUSP, em atenção à Resolução nº. 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, aprovado sob o registro CAAE 61469816.4.0000.0068.

Os participantes receberam explicações sobre a pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido contendo informações detalhadas sobre a pesquisa anteriormente ao início dos procedimentos.

5.1.3 Avaliação clínica e laboratorial

5.1.3.1 Variáveis antropométricas e clínicas

As voluntárias foram caracterizadas clinicamente através de história clínica e exame físico, com análise dos parâmetros:

Peso (kg): aferido através de balança digital marca Filizola®, com precisão de 100 gramas. As medidas foram realizadas com os pacientes trajando roupas leves e descalços.

Estatuta (cm): determinada utilizando estadiômetro, graduado em centímetros e com precisão de 1,0 milímetro, apresentando barra de madeira vertical e fixa, com esquadro móvel para posicionamento sobre a cabeça do indivíduo descalços, em posição ereta, com os pés paralelos, calcanhares, panturrilha, glúteos, ombros e cabeça encostados no estadiômetro, com a cabeça sob o plano horizontal de Frankfurt.

Circunferência de cintura (cm): para aferição da circunferência da cintura utilizou-se fita plástica inelástica e flexível, com precisão 1,0 mm. Como referencial anatômico, foi adotada a medida do ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca. O paciente foi orientado a permanecer com o abdômen relaxado e em posição ereta, mantendo os braços paralelos ao corpo e os pés unidos, sendo a leitura da medida realizada no momento da expiração.

A circunferência do quadril foi considerada a maior medida ao redor das nádegas.

Relação cintura / estatura (RCE): a RCE foi determinada pelo cálculo $RCE = \text{Circunferência da cintura (cm)} / \text{Estatuta (cm)}$.

Relação cintura / quadril (RCQ): a RCQ foi determinada pelo cálculo $RCQ = \text{Circunferência da cintura (cm)} / \text{circunferência do quadril (cm)}$.

Composição corporal: compreende a avaliação do percentual de massa gorda (MG) e massa magra (MM) utilizando o aparelho InBody 720 (BiospaceCo. Ltd, Seoul, Korea), um analisador de composição corporal por bioimpedância segmentar direta multifrequencial que utiliza o sistema tetrapolar com oito eletrodos, medindo por meio das frequências 1, 5, 50, 250, 500 e 1000 kHz.

Gasto Energético: avaliado por calorimetria indireta, utilizando o carro metabólico Analyzer Assembly Vmax Encore 29 (Vyaire Medical Mettawa, USA), que mensura o volume de oxigênio inspirado (VO_2) gás carbônico expirado (VCO_2) com o uso de uma campânula fechada. O exame é realizado pela manhã com a voluntária em jejum de 10 horas. A partir das trocas de gases o monitor realiza o cálculo do quociente respiratório (QR) através da relação VCO_2/VO_2 e o cálculo do gasto metabólico de repouso (GEB) (kcal/dia) por meio da fórmula de Weir. O valor de referência do QR é $0,85 \pm 0,03$, e quando o QR está próximo de 0,9 indica maior oxidação de carboidratos. A estimativa do GEB foi calculada utilizando fórmula de Harris-Benedict

5.1.3.2 Variáveis laboratoriais e metabólicas

A coleta de sangue venoso periférico foi realizada após 12 horas em jejum de alimentos e água e as análises foram conduzidas no Laboratório de Bioquímica da Divisão de Laboratório Central do HC-FMUSP e no Laboratório de Hormônios e Genética Molecular (LIM-42) do HC-FMUSP.

A avaliação laboratorial compreendeu dosagens de glicemia (determinada por teste UV método enzimático de referência hexoquinas); insulina, hormônio tireotrófico (TSH) e tiroxina livre (T4L) (obtidos por eletroquimioluminescência – CORELAB); leptina e adiponectina (realizados por enzimaensaio – ELISA); alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) (determinados pelo método Cinético UV – IFCC); 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] (obtido por quimioensaio LI); e perfil lipídico, incluindo dosagem de triglicérides (TG), colesterol total (CT) e lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (realizados pelo método enzimático colorimétrico), e lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) (obtido por cálculo baseado nas fórmulas de Friedewald e de Martin e colaboradores)

5.1.4 Questionários:

Com objetivo de avaliar o comportamento de satisfação e preocupação com imagem corporal, restrição ou compulsão alimentar, risco para ansiedade e depressão e para dependência por álcool foram aplicados os seguintes questionários: Inventário de Depressão de Beck (BDI), Inventário de Ansiedade

de Beck (BAI), Body Checking and Avoidance Questionnaire (BCAQ), Eating Attitude test (EAT), Body Shape Questionnaire (BSQ), Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP) e (CAGE)

5.1.4.1 Inventário de depressão de Beck (*Beck Depression Inventory – BDI-II*)

Originalmente proposto por Beck e colaboradores em 1961 para avaliar a intensidade dos sintomas depressivos, foi atualizado em 1996 para adaptar-se aos critérios do DSM-IV para depressão maior (71) e validado para o português brasileiro no ano de 2012(72).

É um instrumento estruturado, autoaplicável, composto por 21 categorias de sintomas e atitudes que descrevem manifestações comportamentais, cognitivas, afetivas e somáticas da depressão. Cada item é composto por quatro afirmativas, com escores de zero a três. A pontuação final é obtida somando os 21 itens que compõem a escala, e permite a classificação em quatro categorias: ausente (pontuação ≤ 13), leve (pontuação entre 14 e 19), moderada (pontuação entre 20 e 28) e grave (pontuação ≥ 29)(71)

5.1.4.2 Inventário de ansiedade de Beck (*Beck Anxiety Inventory – BAI*)

O Inventário de Ansiedade de Beck(73), traduzido e validado para o português em 2001 por Cunha (64), é um instrumento composto por uma escala de autorrelato desenvolvido para medir a intensidade de sintomas de ansiedade.

Essa escala consiste de 21 afirmações descritivas dos sintomas de ansiedade em que os respondentes devem avaliar com referência a si mesmos, em uma escala do tipo *Likert* de 4 pontos que reflete níveis crescente de gravidade variando de zero a três: 0- Absolutamente não; 1- Levemente, não incomoda muito; 2- Moderadamente, foi muito desagradável mas pode suportar; 3- Gravemente, dificilmente pode suportar. De acordo com o escore, pode ser classificado em ausente (pontuação ≤ 9), leve (pontuação entre 10 e 16), moderada (pontuação entre 17 e 29) e grave (pontuação ≥ 30) (73)

5.1.4.3 Body Checking and its Avoidance in Eating Disorders (BCAQ)

Trata-se de um questionário que quantifica a frequência de checagem (pesar-se ou olhar-se no espelho várias vezes ao dia, experimentar roupas para checar se estão largas ou apertadas, beliscar partes do corpo ou compará-lo ao de outras pessoas) e da evitação do próprio corpo (recusa em se pesar, se olhar no espelho ou usar roupas largas para cobrir o corpo inteiro), comportamento que se associa positivamente à gravidade de sintomas de transtornos alimentares (74). Foi traduzido e validado para o português brasileiro em 2011 (65).

É um questionário auto-aplicável, em que cada afirmação contém a pontuação de 0 a 5 de acordo com a frequência das checagens. A pontuação total pode variar de 0 a 110, e quanto maior ela for, maior a gravidade dos sintomas

5.1.4.4 BODY SHAPE QUESTIONNAIRE (BSQ)

Questionário autoaplicável de 34 itens que reflete a preocupação com a imagem corporal, especialmente com a experiência de “sentir-se gorda”, e foi validado para o português brasileiro em 2009 (75).

Sua pontuação total pode ser classificada da seguinte forma: sem preocupação (pontuação ≤ 110), preocupação leve ($110 < \text{pontuação} \leq 138$), moderada ($138 < \text{pontuação} \leq 167$), ou severa (pontuação > 167) (76)

5.1.4.5 Eating Attitude Test (EAT-26)

O EAT-26 é a versão abreviada do EAT-40 (77), e trata-se de um questionário utilizado para identificação de indivíduos com preocupações anormais em relação à comida e peso, e é dividido em 3 partes: a primeira avalia o comportamento em relação à dieta (recusa aos alimentos gordurosos e desejo de emagrecer); a segunda a preocupação com comida e bulimia; e a terceira avalia o controle oral (autocontrole alimentar e percepção da pressão de outras

peças para que ganhem peso). Sua pontuação ≥ 20 sugere fortemente presença de transtorno alimentar (78), e foi validado para o português em 2005 (79)

5.1.4.6 Escala De Compulsão Alimentar Periódica (ECAP)

Trata-se de um questionário autoaplicável que avalia manifestações comportamentais, sentimentos e cognições envolvidas nos episódios de compulsão alimentar (Anexo A). O questionário, desenvolvido na década de 1980 por Gormally *et al.* (80) e traduzido e validado por Freitas *et al.* (68)

5.1.4.7 Cutting down, Annoyance by criticism, Guilty feelings, and Eye-openers (CAGE)

O questionário CAGE é uma escala de rastreamento composta por 4 questões e utilizada para identificar pacientes com risco para abuso ou dependência de álcool. Duas ou mais respostas positivas indicam alta probabilidade de abuso de álcool (81), e foi validado para o português em 1983 (82)

5.1.5 Estudo da microbiota intestinal

A análise da microbiota intestinal foi conduzida no Laboratório de Parasitologia Médica (LIM-46) da FMUSP a partir de amostra fecais das participantes.

5.1.5.1 Coleta de amostras fecais e extração de DNA

As amostras fecais foram coletadas na residência das participantes em frascos contendo 3,5 ml de guanidina para conservação do DNA genômico (83), armazenadas no congelador, transportadas em isopor com gelo e entregues em até 24 horas após a coleta. Imediatamente foram encaminhadas ao LIM-46 e armazenadas a -20°C até o momento da análise.

As amostras de DNA foram extraídas utilizando o DNeasy PowerSoil® Kit (*Qiagen, Hilden, Germany*), seguindo o protocolo do fabricante. Após a extração, o DNA foi armazenado a -20°C até a realização do sequenciamento.

5.1.5.2 Amplificação da região RNAr 16S

A caracterização da microbiota intestinal foi realizada através amplificação de sete regiões hipervariáveis do segmento 16S ribossômico bacteriano (V2, V3, V4, V6, V7, V8 e V9) por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), utilizando o conjunto de oligonucleotídeos iniciadores presentes no Ion 16S™ Metagenomics Kit (*Thermo Fisher Scientific Inc., Massachusetts, EUA*).

O produto foi purificado utilizando o reagente Agencourt AMPure® XP e quantificado utilizando o fluorímetro Qubit® 2.0 com os reagentes do Qubit™ dsDNA HS Assay Kit (*Thermo Fisher Scientific Inc., Massachusetts, EUA*), de acordo com o protocolo do fabricante.

5.1.5.3 Preparo da biblioteca

Após a amplificação, a biblioteca foi preparada a partir dos amplicons utilizando os reagentes Ion Plus Fragment Library Kit (*Thermo Fisher Scientific Inc., Massachusetts, EUA*) com indexação de amostra usando o Ion Xpress™ Barcode Adapters 1-16 e 17-32 Kit (*Thermo Fisher Scientific Inc., Massachusetts, EUA*), de acordo com as seguintes orientações do fabricante:

- **Término do reparo e purificação dos amplicons agrupados:** Todas as amostras foram diluídas para se tornar equimolares, utilizando 79 uL dos amplicons agrupados, 20 uL de 5X End Repair Buffer, 20 uL de End Repair Enzyme e 180 µL de Agencourt AMPure® XP Reagent, seguindo o protocolo, e o sobrenadante contendo a biblioteca amplificada será transferido para outro tubo.
- **Preparo da solução de amplificação:** Em um tubo de PCR de 0,2 mL, foram adicionados 25 uL da biblioteca diluída, 10 µL 10X Ligase Buffer, 2 µL de Ion Xpress™ Barcode, 2 µL de dNTP mix, 51 µL de nuclease-free water, 2 µL de DNA ligase e 8 µL de nick repair polymerase, totalizando um volume final de 100 µL, seguindo orientações do fabricante. Após

passar pelo programa do termociclador, a reação será transferida para um tubo Eppendorf LoBind® de 1,5 mL para purificação.

- **Purificação:** Foi realizada adicionando à amostra 140 µL de Agencourt AMPure® Reagente XP, seguindo o protocolo.

A quantificação da biblioteca foi realizada por PCR em tempo real (RT-PCR) utilizando Ion Plus Fragment Library Kit (*Thermo Fisher Scientific Inc., Massachusetts, EUA*), de acordo com o fabricante.

5.1.5.4 Reação de sequenciamento

O sequenciamento foi conduzido na plataforma Ion Torrent Personal Genome Machine™ (PGM™) (*Thermo Fisher Scientific Inc., Massachusetts, EUA*) com o kit de sequenciamento Ion PGM™ Hi-Q™ View Chef Kit, utilizando o conjunto de 4 chips Ion 318™ Chip Kit v2 BC (*Thermo Fisher Scientific Inc., Massachusetts, EUA*), conforme as instruções do fabricante.

5.1.5.5 Análise filogenética

Após o sequenciamento, as sequências foram filtradas e processadas com o software Ion Reporter™ (*Thermo Fisher Scientific Inc., Massachusetts, EUA*), que remove sequências policlonais e de baixa qualidade.

Após, as sequências agrupadas em Unidades Operacionais Taxonômicas (OTU's) e classificadas taxonomicamente utilizando como referência o banco de dados *Greengenes* (69)

5.2 Anexos B: questionários

ESCALA DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.
 - 1 Eu me sinto triste.
 - 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.
 - 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
 - 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
 - 2 Acho que nada tenho a esperar.
 - 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

3. 0 Não me sinto um fracasso.
 - 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
 - 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
 - 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
2 Não encontro um prazer real em mais nada.
3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
5. 0 Não me sinto especialmente culpado.
1 Eu me sinto culpado às vezes.
2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
3 Eu me sinto sempre culpado.
6. 0 Não acho que esteja sendo punido.
1 Acho que posso ser punido.
2 Creio que vou ser punido.
3 Acho que estou sendo punido.
7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1 Estou decepcionado comigo mesmo.
2 Estou enojado de mim.
3 Eu me odeio.
8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas
ou meus erros.
2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
9. 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.
1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.

- 2 Gostaria de me matar.
 - 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.
- 10.** 0 Não choro mais que o habitual.
- 1 Choro mais agora do que costumava.
 - 2 Agora, choro o tempo todo.
 - 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
- 11.** 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
- 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
 - 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo.
 - 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar.
- 12.** 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
- 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
 - 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
 - 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
- 13.** 0 Tomo decisões tão bem quanto antes.
- 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
 - 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que

antes.

3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões.

14. 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que

antes.

1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem
atrativos.

2 Acho que há mudanças permanentes em minha
aparência que me fazem parecer sem atrativos.

3 Acredito que pareço feio.

15. 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.

1 Preciso de um esforço extra para fazer alguma coisa.

2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.

3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho.

16. 0 Consigo dormir tão bem como o habitual.

1 Não durmo tão bem quanto costumava.

2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que
habitualmente e acho difícil voltar a dormir.

3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não
consigo voltar a dormir.

17. 0 Não fico mais cansado do que o habitual.

1 Fico cansado mais facilmente do que costumava.

2 Fico cansado em fazer qualquer coisa.

3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

18. 0 Meu apetite não está pior do que o habitual.
- 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
 - 2 Meu apetite está muito pior agora.
 - 3 Absolutamente não tenho mais apetite.
19. 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum ultimamente.
- 1 Perdi mais de 2,5 Kg.
 - 2 Perdi mais de 5,0 Kg.
 - 3 Perdi mais de 7,0 Kg.

Estou tentando perder peso de propósito comendo menos: SIM ()
NÃO ()

20. 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual.
- 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação.
 - 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.
 - 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

21. 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.

1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.

2 Estou muito menos interessado por sexo agora.

3 Perdi completamente o interesse por sexo.

BAI ESCALA DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)

Abaixo está um alista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você está sendo incomodado por cada sintoma durante a última semana, incluindo hoje, colocando um "X" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

SINTOMAS	<u>Absolutamente</u> NÃO	<u>Levemente</u> Não me incomodou muito	<u>Moderadamente</u> Foi muito desagradável mas pude suportar	<u>Gravemente</u> Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo de que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocação				

12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afoqueado				
21. Suor (não devido ao calor)				

BODY CHECKING AND AVOIDANCE QUESTIONNAIRE (BCAQ)

	Nenhuma vez – não me interessa	Pelo menos uma vez na semana	Todos os dias	1-2 vezes por dia	Mais de 3 vezes ao dia	Nenhuma vez – evito para não me chatear
Beliscou ...						
...suas coxas						
...sua barriga						
...seu bumbum						
...seu rosto						
Olhou no espelho para conferir...						
...sua aparência geral						
... suas coxas						
...sua barriga						
...seu rosto						
Apalpou ...						
...suas coxas						
...sua barriga						
...seu bumbum						
...seu rosto						
...suas costelas (para verificar o quanto estão salientes)						
...seus ossos da clavícula ("sabonete")						
Usou uma fita métrica em volta ...						
...das suas coxas						
...sua barriga						
...seu quadril						
Você...						
usou o número de suas roupas para julgar o tamanho de seu corpo?						
...comparou o tamanho de seu corpo com o de outras pessoas?						

...ao sentar-se, monitorou o quanto suas coxas se esparramam						
...mediu a circunferência de seu pulso (com os dedos ou pelo tamanho do relógio)?						
...se pesou?						

BODY SHAPE QUESTIONNAIRE (BSQ)

Responda **TODAS** as questões de acordo como você vem se sentido no momento atual.

Faça um círculo na resposta correta:

Ex: Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

1. Sentir-se entediado(a) faz você se preocupar com sua forma física?

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

2. Você se preocupa tanto com sua forma física a ponto de sentir que deveria fazer dieta?

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

3. Você acha que suas coxas, quadril ou nádegas são grandes demais para o restante de seu corpo?

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

4. Você tem sentido medo de ficar gordo(a) ou mais gordo(a) ?

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

5. **Você se preocupa com o fato de seu corpo não ser suficientemente firme?**

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

6. **Sentir-se satisfeito(a), por exemplo, após ingerir uma grande refeição, faz você sentir-se gordo(a)?**

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

7. **Você já se sentiu tão mal a respeito do seu corpo que chegou a chorar?**

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

8. **Você já evitou correr pelo fato de que seu corpo poderia balançar?**

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

9. **Estar com pessoas mais magras lhe deixa preocupado(a) em relação ao seu físico?**

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

10. **Você já se preocupou com o fato de suas coxas poderem se espalhar quando se senta?**

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

11. Você já se sentiu gordo (a) mesmo comendo uma pequena quantidade de comida?

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

12. Você tem reparado no físico de outras pessoas e, ao se comparar, sente-se em desvantagem?

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

13. Pensar na sua forma física interfere em sua capacidade de se concentrar em outras atividades (como assiste TV, lê ou escuta uma conversa)?

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

14. Estar nu(a), por exemplo, durante o banho, faz você sentir-se gordo(a)?

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

15. Você tem evitado usar roupas que o(a) fazem notar as formas do seu corpo?

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

16. Você se imagina cortando fora partes de seu corpo?

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

17. **Comer doces ou outros alimentos ricos em calorias faz você sentir-se gordo(a)?**

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

18. **Você já deixou de participar de eventos sociais (como, por exemplo, festas) por sentir-se mal em relação ao seu físico?**

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

19. **Você se sente excessivamente grande e arredondado(a)?**

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

20. **Você já teve vergonha do seu corpo?**

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

21. **A preocupação frente ao seu físico leva você a fazer dieta?**

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

22. **Você se sente mais contente em relação ao seu físico quando está de estômago vazio (por exemplo, pela manhã)?**

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

23. **Você acha que seu físico atual decorre de uma falta de auto-controle?**

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

24. **Você se preocupa que outras pessoas possam estar vendo dobras na sua cintura ou barriga?**

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

25. **Você acha injusto que outras pessoas sejam mais magros(as) do que você?**

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

26. **Você já vomitou para se sentir mais magro(a)?**

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

27. **Quando acompanhado(a), você fica preocupado(a) em estar ocupando muito espaço (por exemplo, sentado num sofá ou no banco de um ônibus)?**

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

28. **Você se preocupa com o fato de estarem surgindo dobrinhas em seu corpo?**

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

29. Ver seu reflexo (por exemplo, num espelho ou na vitrine de uma loja) faz você sentir-se mal em relação ao seu físico?

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

30. Você belisca áreas de seu corpo para ver o quanto há de gordura?

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

31. Você evita situações nas quais as pessoas possam ver seu corpo (por exemplo, vestiários ou banhos de piscina)?

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

32. Você toma laxantes para se sentir mais magro(a)?

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

33. Você tem consciência do seu físico quando em companhia de outras pessoas?

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

34. A preocupação com seu físico faz você sentir que deveria fazer exercícios?

Nunca Raramente Às vezes Frequentemente Muito frequentemente Sempre

ANEXO 5: EATING ATTITUDE TEST (EAT)

Responda as questões marcando um X na coluna que melhor se aplicar.

S = sempre / MV = muitas vezes / AV = as vezes / PV = poucas vezes / QN = quase nunca / N = nunca

	S	MV	AV	PV	QN	N
1. Fico apavorada com a idéia de estar engordando.						
2. Evito comer quando estou com fome.						
3. Sinto-me preocupada com os alimentos.						
4. Continuar a comer em exagero faz com que eu sinta que não sou capaz de parar.						
5. Corto os meus alimentos em pequenos pedaços.						
6. Presto atenção a quantidade de calorias dos alimentos que eu como.						
7. Evito, particularmente, os alimentos ricos em carboidratos (pão, arroz, batata, etc)						
8. Sinto que os outros gostariam que eu comesse mais.						
9. Vomito depois de comer.						
10. Sinto-me extremamente culpada depois de comer.						
11. Preocupo-me com o desejo de ser mais magra.						
12. Penso em queimar calorias a mais quando me exercito.						
13. As pessoas me acham muito magra.						
14. Preocupo-me com a idéia de haver gordura em meu corpo.						
15. Demoro mais tempo para fazer as minhas refeições do que as outras pessoas.						
16. Evito comer alimentos que contenham açúcar.						
17. Costumo comer alimentos dietéticos.						
18. Sinto que os alimentos controlam minha vida.						
19. Demonstro auto-controle diante dos alimentos.						

20. Sinto que os outros me pressionam para comer.						
21. Passo muito tempo pensando em comer.						
22. Sinto desconforto após comer doces.						
23. Faço regimes para emagrecer.						
24. Gosto de sentir meu estômago vazio.						
25. Gosto de experimentar novos alimentos ricos em calorias.						
26. Sinto vontade de vomitar após as refeições.						

ESCALA DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA

Autores: Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. (1982).

Tradutores: Freitas S, Appolinario JC. (2001).

Nome: _____ Data:

___/___/___

Instruções: Você encontrará abaixo grupos de afirmações numeradas. Leia todas as afirmações em cada grupo e marque, nesta folha, aquela que melhor descreve o modo como você se sente em relação aos problemas que tem para controlar seu comportamento alimentar.

1

- () 1. Eu não me sinto constrangido(a) com o meu peso ou o tamanho do meu corpo quando estou com outras pessoas.
- () 2. Eu me sinto preocupado(a) em como pareço para os outros, mas isto, normalmente, não me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a).
- () 3. Eu fico mesmo constrangido(a) com a minha aparência e o meu peso, o que me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a).
- () 4. Eu me sinto muito constrangido(a) com o meu peso e, frequentemente, sinto muita vergonha e desprezo por mim mesmo(a). Tento evitar contatos sociais por causa desse constrangimento.

2

- () 1. Eu não tenho nenhuma dificuldade para comer devagar, de maneira apropriada.
- () 2. Embora pareça que eu devore os alimentos, não acabo me sentindo empanturrado(a) por comer demais.

() 3. Às vezes tendo a comer rapidamente, sentindo-me então desconfortavelmente cheio(a) depois.

() 4. Eu tenho o hábito de engolir minha comida sem realmente mastigá-la. Quando isto acontece, em geral me sinto desconfortavelmente empanturrado(a) por ter comido demais.

3

() 1. Eu me sinto capaz de controlar meus impulsos para comer, quando eu quero.

() 2. Eu sinto que tenho falhado em controlar meu comportamento alimentar mais do que a média das pessoas.

() 3. Eu me sinto totalmente incapaz de controlar meus impulsos para comer.

() 4. Por me sentir tão incapaz de controlar meu comportamento alimentar, entro em desespero tentando manter o controle.

4

() 1. Eu não tenho o hábito de comer quando estou chateado(a).

() 2. Às vezes eu como quando estou chateado(a) mas, frequentemente, sou capaz de me ocupar e afastar minha mente da comida.

() 3. Eu tenho o hábito regular de comer quando estou chateado(a) mas, de vez em quando, posso usar alguma outra atividade para afastar minha mente da comida.

() 4. Eu tenho o forte hábito de comer quando estou chateado(a). Nada parece me ajudar a parar com esse hábito.

5

() 1. Normalmente quando como alguma coisa é porque estou fisicamente com fome.

() 2. De vez em quando como alguma coisa por impulso, mesmo quando não estou realmente com fome.

() 3. Eu tenho o hábito regular de comer alimentos que realmente não aprecio para satisfazer uma sensação de fome, mesmo que fisicamente eu não necessite de comida.

() 4. Mesmo que não esteja fisicamente com fome, tenho uma sensação de fome em minha boca que somente parece ser satisfeita quando eu como um alimento, tipo um sanduíche, que enche a minha boca. Às vezes, quando eu como o alimento para satisfazer minha "fome na boca", em seguida eu o cuspo, assim não ganharei peso.

6

() 1. Eu não sinto qualquer culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.

() 2. De vez em quando sinto culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.

() 3. Quase o tempo todo sinto muita culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.

7

() 1. Eu não perco o controle total da minha alimentação quando estou em dieta, mesmo após períodos em que como demais.

() 2. Às vezes, quando estou em dieta e como um alimento proibido, sinto como se tivesse estragado tudo e como ainda mais.

() 3. Frequentemente, quando como demais durante uma dieta, tenho o hábito de dizer para mim mesmo(a): "agora que estraguei tudo, porque não irei até o fim". Quando isto acontece, eu como ainda mais.

() 4. Eu tenho o hábito regular de começar dietas rigorosas por mim mesmo(a), mas quebro as dietas entrando numa compulsão alimentar. Minha vida parece ser “uma festa” ou “um morrer de fome”.

8

() 1. Eu raramente como tanta comida a ponto de me sentir desconfortavelmente empanturrado(a) depois.

() 2. Normalmente, cerca de uma vez por mês, como uma tal quantidade de comida que acabo me sentindo muito empanturrado(a).

() 3. Eu tenho períodos regulares durante o mês, quando como grandes quantidades de comida, seja na hora das refeições, seja nos lanches.

() 4. Eu como tanta comida que, regularmente, me sinto bastante desconfortável depois de comer e, algumas vezes, um pouco enjoado(a).

9

() 1. Em geral, minha ingestão calórica não sobe a níveis muito altos, nem desce a níveis muito baixos.

() 2. Às vezes, depois de comer demais, tento reduzir minha ingestão calórica para quase nada, para compensar o excesso de calorias que ingeri.

() 3. Eu tenho o hábito regular de comer demais durante a noite. Parece que a minha rotina não é estar com fome de manhã, mas comer demais à noite.

() 4. Na minha vida adulta tenho tido períodos, que duram semanas, nos quais praticamente me mato de fome. Isto se segue a períodos em que como demais. Parece que vivo uma vida de “festa” ou de “morrer de fome”.

#10

() 1. Normalmente eu sou capaz de parar de comer quando quero. Eu sei quando “já chega”.

() 2. De vez em quando, eu tenho uma compulsão para comer que parece que não posso controlar.

() 3. Frequentemente tenho fortes impulsos para comer que parece que não sou capaz de controlar, mas, em outras ocasiões, posso controlar meus impulsos para comer.

() 4. Eu me sinto incapaz de controlar impulsos para comer. Eu tenho medo de não ser capaz de parar de comer por vontade própria.

#11

() 1. Eu não tenho problema algum para parar de comer quando me sinto cheio(a).

() 2. Eu, normalmente, posso parar de comer quando me sinto cheio(a) mas, de vez em quando, comer demais me deixa desconfortavelmente empanturrado(a).

() 3. Eu tenho um problema para parar de comer uma vez que eu tenha começado e, normalmente, sinto-me desconfortavelmente empanturrado(a) depois que faço uma refeição.

() 4. Por eu ter o problema de não ser capaz de parar de comer quando quero, às vezes tenho que provocar o vômito, usar laxativos e/ou diuréticos para aliviar minha sensação de empanturramento.

#12

() 1. Parece que eu como tanto quando estou com os outros (reuniões familiares, sociais), como quando estou sozinho(a).

2. Às vezes, quando eu estou com outras pessoas, não como tanto quanto eu quero comer porque me sinto constrangido(a) com o meu comportamento alimentar.

3. Frequentemente eu como só uma pequena quantidade de comida quando outros estão presentes, pois me sinto muito embaraçado(a) com o meu comportamento alimentar.

4. Eu me sinto tão envergonhado(a) por comer demais que escolho horas para comer demais quando sei que ninguém me verá. Eu me sinto como uma pessoa que se esconde para comer.

#13

1 Eu faço três refeições ao dia com apenas um lanche ocasional entre as refeições.

2. Eu faço três refeições ao dia mas, normalmente, também lancho entre as refeições.

3. Quando eu faço lanches pesados, tenho o hábito de pular as refeições regulares.

4. Há períodos regulares em que parece que eu estou continuamente comendo, sem refeições planejadas.

#14

1. Eu não penso muito em tentar controlar impulsos indesejáveis para comer.

2. Pelo menos, em algum momento, sinto que meus pensamentos estão “preocupados” com tentar controlar meus impulsos para comer.

3. Frequentemente, sinto que gasto muito tempo pensando no quanto comi ou tentando não comer mais.

ANEXO 7: CAGE

1. Alguma vez o(a) senhor(a) sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida alcoólica ou de parar de beber?
2. As pessoas o(a) aborrecem porque criticam o seu modo de tomar bebida alcoólica? ;
3. O(A) senhor(a) se sente chateado(a) consigo(a) mesmo(a) pela maneira como costuma tomar bebida alcoólica?
4. Costuma tomar bebidas alcoólicas pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca?

5.3 Anexo C: complemento de resultados

TABELA 1. Valores descritivos das variáveis de características pessoais e socio-econômicas para o grupo de pacientes estudado

Variável	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75
Idade	77	27,77	6,76	18,00	40,00	21,00	27,00	34,00
Renda Familiar (s.m.)	70	6,56	6,08	1,00	30,06	3,01	5,01	7,01
Amamentação (meses)	62	8,31	8,48	0,00	48,00	3,00	6,00	12,00
Ativ. Física (min)	76	79,34	125,31	0,00	600,00	0,00	0,00	120,00
Consumo de água (L/dia)	76	1,49	0,76	0,50	4,00	1,00	1,50	2,00

TABELA 2. Valores descritivos das variáveis de características pessoais e socio-econômicas, segundo o grupo de estudo

Variável	Grupo	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75	p
Idade	MC	19	25,16	6,30	18,00	37,00	20,00	22,00	32,00	0,125 ⁽¹⁾
	PN	20	28,35	7,04	19,00	39,00	21,00	28,00	34,75	
	OB	20	30,20	5,66	20,00	39,00	26,00	31,00	35,75	
	AN	18	27,17	7,47	19,00	40,00	21,00	24,00	34,50	
Ativ. Fis. (min.)	MC	19	86,32	140,80	0,00	480,00	0,00	0,00	120,00	0,005 ⁽²⁾
	PN(a)	20	139,50	120,15	0,00	360,00	0,00	130,00	225,00	
	OB	20	25,50	52,66	0,00	150,00	0,00	0,00	0,00	
	AN	17	64,12	149,71	0,00	600,00	0,00	0,00	80,00	
Duração da amamentação (meses)	MC	15	8,53	7,02	2,00	24,00	2,00	6,00	12,00	0,070 ⁽²⁾
	PN	15	9,93	12,94	0,00	48,00	2,00	6,00	12,00	
	OB	17	10,47	7,27	0,00	24,00	6,00	12,00	15,00	
	AN	15	4,00	2,73	0,00	8,00	0,00	5,00	6,00	
Consumo de água (L/dia)	MC	19	1,13	0,68	0,50	3,00	0,50	1,00	1,50	0,059 ⁽²⁾
	PN	20	1,51	0,79	0,50	3,00	0,75	1,50	2,23	
	OB	19	1,63	0,66	0,50	3,00	1,00	1,50	2,00	
	AN	18	1,69	0,84	0,50	4,00	1,00	1,50	2,00	
Renda Familiar (s.m.)	MC	17	6,05	4,02	1,80	15,03	3,01	5,01	7,01	0,802 ⁽²⁾
	PN	20	7,40	6,71	1,00	25,05	3,13	5,01	7,01	
	OB	18	4,75	2,46	1,00	12,53	3,23	5,01	5,64	
	AN	15	8,17	9,31	1,20	30,06	2,10	3,01	10,02	

(1) Nível descritivo de probabilidade da Análise de Variância a um fator

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis

(a): diferença sig. do grupo

TABELA 3. Frequências absolutas e relativas das variáveis de características pessoais e socioeconômicas, segundo o grupo de estudo.

Variável	Grupo								p
	MC		PN		OB		AN		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Renda familiar salário-mínimo									0,285 ⁽¹⁾
<3	3	17,7	4	20,0	2	11,1	5	33,3	
3 a 6	8	47,1	8	40,0	17	77,8	4	26,7	
6 a 12	4	23,5	5	25,0	1	5,6	3	20,0	
>12	2	11,8	3	15,0	1	5,6	3	20,0	
Tipo de parto									0,939 ⁽²⁾
Cesárea	9	47,4	10	50,0	8	42,1	7	41,2	
Normal	10	52,6	10	50,0	11	57,9	10	58,8	
Duração da amamentação									0,059 ⁽¹⁾
Não	0	0,0	1	6,7	1	5,9	4	26,7	
< 6 meses	7	46,7	6	40,0	2	11,8	5	33,3	
>= 6 meses	8	53,3	8	53,3	14	82,4	6	40,0	
Escolaridade									0,729 ⁽¹⁾
Ensino básico	0	0,0	1	5,6	0	0,0	0	0,0	
Ensino médio	1	5,6	1	5,6	3	15,8	2	12,5	
Superior	17	94,4	16	88,9	16	84,2	14	87,5	
Ativ. Fis.									0,006 ⁽¹⁾
0-150	15	79,0	12	60,0	20	100,0	15	88,2	
> 150	4	21,0	8	40,0	0	0,0	2	11,8	

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

TABELA 4. Valores descritivos das variáveis de características antropométricas, clínicas e gasto energético para o grupo de pacientes estudado

Variável	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75
Peso (kg)	77	62,28	21,69	36,70	113,20	46,50	54,10	83,75
IMC (kg/m ²)	77	23,46	7,88	14,23	41,22	17,43	20,15	31,57
CA PM	72	78,05	18,42	56,00	124,00	63,00	71,75	96,00
RCQ	70	0,78	0,08	0,64	0,96	0,71	0,77	0,83
RCE	72	0,48	0,11	0,34	0,77	0,39	0,44	0,58
RQ	67	0,76	0,08	0,64	1,01	0,69	0,76	0,82
Gasto energético (kcal/dia)	67	1106,79	197,71	736,00	1602,00	947,00	1101,00	1262,00
GEB/MM kg	67	28,65	3,25	20,39	34,29	26,54	28,34	31,50
Massa Magra (%)	77	65,46	11,92	44,03	88,05	55,66	68,07	75,43
Massa Magra (kg)	77	38,46	6,37	25,90	52,10	33,45	37,70	42,40
MLG (%)	77	69,54	12,65	46,93	93,25	59,33	72,19	80,08
MLG (kg)	77	40,90	6,77	27,50	55,40	35,55	39,90	45,10
MG (%)	77	30,39	12,63	6,75	53,07	19,92	27,81	40,67
MG (kg)	77	21,33	15,91	2,60	58,70	9,45	15,30	34,40

RCE: relação circunferência / estatura, Gasto energético medido em repouso (REE) (kcal/dia)

TABELA 5. Valores descritivos das variáveis de características antropométricas, clínicas e gasto energético segundo o grupo de estudo

Variável	Grupo	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	p*
Peso (kg)	MC(a)(b)	19	46,64	5,31	38,10	55,00	<0,001
	PN(a)	20	58,35	5,93	48,80	71,90	
	OB	20	95,94	8,79	81,20	113,20	
	AN(a)(b)	18	45,74	5,74	36,70	55,60	
IMC (kg/m ²)	MC(a)(b)	19	17,28	1,20	14,23	18,50	<0,001
	PN(a)	20	22,81	1,70	19,36	24,88	
	OB	20	35,72	2,62	31,53	41,22	
	AN(a)(b)	18	17,06	1,34	15,20	19,26	
CA PM	MC(a)(b)	18	64,24	4,26	58,50	73,00	<0,001
	PN(a)	19	75,79	5,67	65,00	85,00	
	OB	19	105,81	7,67	90,00	124,00	
	AN(a)(b)	16	63,31	5,71	56,00	73,00	
RCQ	MC(a)	18	0,74	0,06	0,66	0,87	<0,001
	PN(a)	19	0,76	0,06	0,64	0,88	
	OB	17	0,87	0,05	0,80	0,96	
	AN(a)	16	0,74	0,07	0,65	0,88	
RCE	MC(a)(b)	18	0,39	0,02	0,36	0,44	<0,001
	PN(a)	19	0,48	0,04	0,40	0,53	
	OB	19	0,65	0,05	0,57	0,77	
	AN(a)(b)	16	0,39	0,03	0,34	0,46	
RQ	MC(a)	17	0,79	0,08	0,64	0,92	<0,001
	PN	20	0,74	0,06	0,65	0,85	
	OB	19	0,70	0,06	0,65	0,83	
	AN(a)(b)	11	0,85	0,09	0,72	1,01	
Gasto energético (kcal/dia)	MC(a)(b)	17	979,65	101,18	830,00	1160,00	<0,001
	PN(a)	20	1111,40	115,86	932,00	1319,00	

	OB	19	1332,11	132,34	1109,00	1602,00	
	AN(a)(b)	11	905,73	127,02	736,00	1190,00	
GEB/MM kg	MC	17	28,12	3,45	20,39	33,49	0,066
	PN	20	30,05	2,61	23,57	33,42	
	OB	19	28,63	2,50	24,75	33,58	
	AN	11	26,98	4,35	21,71	34,29	
Massa Magra (%)	MC(a)(b)	19	74,12	4,93	63,81	82,62	<0,001
	PN(a)	20	63,77	4,95	54,46	73,91	
	OB	20	49,05	4,02	44,03	57,87	
	AN(a)(b)	18	76,43	5,76	68,58	88,05	
Massa Magra (kg)	MC(a)	19	34,67	4,34	27,70	44,70	<0,001
	PN(a)	20	37,13	3,84	31,60	44,20	
	OB	20	46,69	3,72	40,20	52,10	
	AN(a)	18	34,81	4,18	25,90	42,30	
MLG (%)	MC(a)(b)	19	78,77	5,08	68,28	87,62	<0,001
	PN(a)	20	67,61	5,24	58,12	78,60	
	OB	20	52,17	4,25	46,93	61,34	
	AN(a)(b)	18	81,27	6,07	72,90	93,25	
MLG (kg)	MC(a)	19	36,84	4,59	29,50	47,40	<0,001
	PN(a)	20	39,51	4,07	33,70	47,00	
	OB	20	49,66	3,96	42,90	55,40	
	AN(a)	18	37,01	4,45	27,50	45,00	
MG (%)	MC(a)(b)	19	21,22	5,09	12,38	31,72	<0,001
	PN(a)	20	32,13	5,15	21,40	41,88	
	OB	20	47,83	4,25	38,66	53,07	
	AN(a)(b)	18	18,73	6,07	6,75	27,10	
MG (kg)	MC(a)(b)	19	10,02	2,96	5,50	17,00	<0,001
	PN(a)	20	18,86	4,18	11,30	28,20	

OB	20	45,92	7,38	33,40	58,70
AN(a)(b)	18	8,68	3,26	2,60	14,70

(*) nível descritivo de probabilidade da Análise de Variância a um fator

(a): diferença sig. do grupo OB ($p < 0,05$), (b): diferença sig. do grupo PN ($p < 0,05$)

TABELA 6. Valores descritivos das variáveis de características metabólicas para o grupo de pacientes estudado

Variável	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75
Ácido Úrico (mg/dL)	69	4,10	1,19	2,10	7,40	3,10	4,00	4,90
AST	75	17,67	5,80	9,00	46,00	14,00	16,00	20,00
ALT	76	17,24	12,01	5,00	80,00	10,25	15,00	20,00
Fosfatase Alcalina	71	61,46	21,44	11,00	150,00	47,00	60,00	73,00
GGT	74	18,50	17,83	5,00	111,00	10,00	13,00	19,25
Glicemia	75	80,76	9,58	62,00	121,00	75,00	81,00	86,00
Insulina	75	10,36	6,65	1,80	30,10	5,40	8,70	12,80
HOMA-IR	73	2,08	1,42	0,35	6,47	0,96	1,68	2,79
Hemoglobina Glicada	76	5,10	0,39	4,10	6,20	4,83	5,10	5,30
Colesterol total	77	169,35	33,26	84,00	251,00	141,50	168,00	185,00
HDL-c	77	60,64	16,15	30,00	115,00	50,00	57,00	69,00
LDL-c	77	91,48	29,29	38,00	181,00	70,50	89,00	106,00
TG (Triglicérides)	77	83,78	39,61	25,00	235,00	54,50	75,00	105,00
Adiponectina(µg/mL)	76	8,50	6,23	0,69	36,23	4,32	6,87	11,23
Leptina	76	11,29	14,06	0,41	58,07	1,96	4,58	14,45
Leptina Ajustada /MG (kg)	76	0,40	0,25	0,07	1,04	0,21	0,34	0,52
Vitamina B12	72	514,72	229,99	185,00	1360,00	361,25	460,00	634,25
25(OH)D (ng/mL)	71	21,70	8,51	5,60	44,90	14,70	21,20	27,50
Ferritina (ng/mL)	68	74,30	75,76	5,00	422,00	28,50	53,00	97,50
TSH	77	2,14	1,33	0,02	7,40	1,12	1,96	2,76

(*) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

TABELA 7. Valores descritivos das variáveis de características metabólicas, segundo o grupo de estudo.

Variável	Grupo	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	p*
Ácido Úrico (mg/dL)	MC(a)	17	4,07	0,71	2,90	5,30	<0,001
	PN(a)	15	3,67	0,78	2,60	5,10	
	OB	19	5,15	1,32	2,30	7,40	
	AN(a)	18	3,38	0,94	2,10	4,90	
AST	MC	19	18,37	3,42	14,00	25,00	0,477
	PN	19	15,84	4,03	9,00	26,00	
	OB	20	18,30	6,29	10,00	35,00	
	AN	17	18,18	8,46	10,00	46,00	
ALT&	MC	19	14,74	4,54	9,00	24,00	0,009
	PN(a)	20	14,70	8,33	7,00	46,00	
	OB	20	22,70	13,04	11,00	66,00	
	AN(a)	17	16,59	17,75	5,00	80,00	
Fosfatase Alcalina	MC(a)	19	54,89	16,55	13,00	86,00	0,036
	PN	17	55,41	21,73	11,00	107,00	
	OB	19	72,63	25,80	26,00	150,00	
	AN	16	62,44	16,10	42,00	96,00	
GGT&	MC(a)	19	11,74	4,12	5,00	24,00	<0,001
	PN(a)	19	11,63	4,21	7,00	23,00	
	OB	20	29,35	22,03	9,00	103,00	
	AN	16	21,13	24,68	7,00	111,00	
Glicemia	MC	18	80,33	7,24	62,00	94,00	0,003
	PN(a)	20	76,80	9,34	62,00	100,00	
	OB	19	87,21	10,54	76,00	121,00	
	AN(a)	18	78,78	7,89	62,00	92,00	
Insulina	MC(a)	18	6,84	2,34	3,70	11,60	<0,001

	PN(a)	19	8,94	5,18	2,00	26,90	
	OB	20	17,83	5,29	9,70	30,10	
	AN(a)	18	7,07	5,91	1,80	25,90	
HOMA-IR	MC(a)	17	1,35	0,51	0,70	2,46	<0,001
	PN(a)	19	1,69	1,04	0,35	5,25	
	OB	19	3,75	1,12	1,92	6,47	
	AN(a)	18	1,39	1,20	0,39	5,24	
Hb Glicada	MC	19	5,02	0,23	4,60	5,60	0,002
	PN	20	5,14	0,29	4,70	5,70	
	OB	20	5,33	0,43	4,50	6,20	
	AN(a)	17	4,86	0,45	4,10	5,50	
Colesterol total	MC	19	159,84	28,19	101,00	206,00	0,355
	PN	20	166,55	25,05	132,00	241,00	
	OB	20	178,20	36,96	121,00	250,00	
	AN	18	172,67	40,79	84,00	251,00	
HDL-c	MC	19	61,47	14,46	41,00	93,00	0,001
	PN	20	60,15	11,94	44,00	87,00	
	OB	20	50,70	10,53	30,00	73,00	
	AN(a)	18	71,33	20,57	33,00	115,00	
LDL-c	MC(a)	19	81,89	22,73	41,00	118,00	0,044
	PN	20	90,60	24,01	45,00	148,00	
	OB	20	106,45	33,48	60,00	181,00	
	AN	18	85,94	31,50	38,00	141,00	
Triglicérides	MC	19	77,74	32,36	41,00	150,00	0,006
	PN(a)	20	72,15	32,84	25,00	150,00	
	OB	20	109,85	50,73	49,00	235,00	
	AN(a)	18	74,11	26,91	33,00	127,00	
Adiponectina	MC(a)	19	9,42	4,28	3,28	17,55	<0,001

($\mu\text{g/mL}$)	PN(a)	20	7,33	4,08	0,69	13,59	
	OB	19	3,84	2,32	0,93	9,18	
	AN(a)(b)	18	13,75	8,46	4,43	36,23	
Leptina	MC(a)(b)	19	2,69	1,51	0,81	6,91	<0,001
	PN(a)	20	8,87	5,52	1,47	26,12	
	OB	19	30,83	14,70	12,01	58,07	
	AN(a)(b)	18	2,43	2,69	0,41	11,32	
Leptina Ajustada /MG (kg)	MC(a)(b)	19	0,26	0,10	0,10	0,41	<0,001
	PN(a)	20	0,45	0,20	0,11	0,93	
	OB	19	0,65	0,27	0,25	1,04	
	AN(a)(b)	18	0,25	0,19	0,07	0,86	
Vitamina B12	MC	18	431,78	160,05	243,00	828,00	0,051
	PN	18	445,61	114,73	288,00	668,00	
	OB	18	576,22	301,04	190,00	1360,00	
	AN	18	605,28	257,82	185,00	1352,00	
25(OH)D (ng/mL)	MC	17	21,99	7,78	9,40	38,20	0,090
	PN	17	24,89	8,90	11,90	44,90	
	OB	20	22,22	6,34	10,80	30,10	
	AN	17	17,61	10,00	5,60	44,70	
Ferritina	MC(a)	16	49,81	28,12	17,00	126,00	0,004
	PN(a)	16	52,13	42,78	9,00	142,00	
	OB	18	128,12	118,31	5,00	422,00	
	AN(a)	18	61,94	45,33	5,00	181,00	
TSH	MC	19	2,38	1,74	0,58	7,40	0,743
	PN	20	1,90	1,14	0,02	4,25	
	OB	20	2,14	1,13	0,66	4,83	
	AN	18	2,15	1,27	0,67	4,43	

(*) nível descritivo de probabilidade da Análise de Variância a um fator

(&) variável analisada com transformação logarítmica

(a): diferença sig. do grupo OB ($p < 0,05$), (b): diferença sig. do grupo PN ($p < 0,05$)

TABELA 8. Valores descritivos das variáveis dos escores para o grupo de pacientes estudado.

Variável	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75
BAI	77	15,57	11,63	0,00	50,00	7,00	14,00	22,50
BDI	76	16,07	12,85	0,00	50,00	5,25	14,50	22,50
EAT	76	23,42	16,45	2,00	63,00	10,00	19,00	32,75
ECAP	74	12,11	8,83	0,00	37,00	4,00	10,00	19,00
BCAQ	75	30,16	21,50	4,00	91,00	13,00	24,00	47,00
BSQ	75	106,73	48,58	36,00	223,00	55,00	106,00	151,00

TABELA 9. Frequências absolutas e relativas das pacientes segundo os escores

Variável		n	%
BAI	Ausente	29	37,7
	Leve	20	26,0
	Moderado	18	23,4
	Severo/grave	10	13,0
BDI	Ausente	33	43,4
	Leve	22	28,9
	Moderado	8	10,5
	Severo/grave	13	17,1
EAT	Não	42	55,3
	Sim	34	44,7
ECAP	Ausente	53	71,6
	Moderado	17	23,0
	Grave	4	5,4
BSQ	Ausente	40	53,3
	Leve	10	13,3
	Moderado	17	22,7
	Grave	8	10,7

Variável		n	%
BAI	Ausente	29	37,7
	Leve	20	26,0
	Moderado	18	23,4
	Severo/grave	10	13,0
BDI	Ausente	33	43,4
	Leve	22	28,9
	Moderado	8	10,5
	Severo/grave	13	17,1
EAT	Não	42	55,3
	Sim	34	44,7
ECAP	Ausente	53	71,6
	Moderado	17	23,0
	Grave	4	5,4
BSQ	Ausente	40	53,3
	Leve	10	13,3
	Moderado	17	22,7
	Grave	8	10,7

TABELA 10. Valores descritivos das variáveis dos escores segundo o grupo de estudo.

Variável	Grupo	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75	p*
BAI	MC	19	11,63	9,86	0,00	34,00	3,00	10,00	18,00	<0,001
	PN	20	9,70	7,01	1,00	26,00	2,50	9,00	13,75	
	OB	20	15,95	9,29	4,00	35,00	9,00	14,00	21,75	
	AN	18	25,83	13,44	1,00	50,00	16,25	25,50	37,00	
BDI	MC	19	8,89	6,63	0,00	25,00	3,00	9,00	14,00	<0,001
	PN	20	8,50	7,88	0,00	28,00	3,25	5,00	14,25	
	OB	20	17,05	6,64	1,00	30,00	15,00	16,50	20,50	
	AN	17	31,82	14,16	6,00	50,00	21,00	36,00	43,00	
EAT	MC	19	9,53	4,72	2,00	19,00	6,00	9,00	11,00	<0,001
	PN	20	14,70	8,74	2,00	42,00	8,75	14,50	18,75	
	OB	20	24,50	7,35	7,00	38,00	19,75	25,50	30,50	
	AN	17	47,94	11,12	29,00	63,00	36,50	51,00	56,50	
ECAP	MC	19	5,47	4,86	0,00	18,00	2,00	4,00	8,00	<0,001
	PN	20	8,00	7,01	0,00	23,00	2,00	7,00	11,50	
	OB	19	18,42	5,51	6,00	28,00	16,00	17,00	23,00	
	AN	16	17,63	9,55	5,00	37,00	9,50	16,00	26,00	
BCAQ	MC	19	15,05	9,99	5,00	46,00	7,00	13,00	21,00	<0,001
	PN	20	20,35	13,13	4,00	52,00	9,50	15,50	30,00	
	OB	20	35,95	18,21	5,00	65,00	21,25	33,00	52,75	
	AN	16	53,13	22,31	18,00	91,00	29,00	55,50	68,75	
BSQ	MC	19	57,79	18,33	39,00	108,00	44,00	52,00	66,00	<0,001
	PN	19	81,89	38,05	36,00	159,00	49,00	73,00	106,00	
	OB	20	139,70	19,43	97,00	167,00	125,25	144,50	153,75	
	AN	17	150,41	38,70	88,00	223,00	114,50	160,00	180,50	

(*) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis

TABELA 11. Frequências absolutas e relativas dos escores, segundo o grupo de estudo

Variável	Grupo								p
	MC		PN		OB		AN		
	n	%	n	%	n	%			
BAI									0,013⁽¹⁾
Ausente	9	47,4	11	55,0	7	35,0	2	11,1	
Leve	5	26,3	6	30,0	7	35,0	2	11,1	
Moderado	3	15,8	3	15,0	3	15,0	9	50,0	
Severo	2	10,5	0	0,0	3	15,0	5	27,8	
BDI									<0,001⁽²⁾
Ausente	14	73,7	14	70,0	3	15,0	2	11,8	
Leve	4	21,1	4	20,0	12	60,0	2	11,8	
Moderado	1	5,3	2	10,0	3	15,0	2	11,8	
Severo	0	0,0	0	0,0	2	10,0	11	64,7	
EAT									<0,001⁽²⁾
Não	19	100,0	18	90,0	5	25,0	0	0,0	
Sim	0	0,0	2	10,0	15	75,0	17	100,0	
ECAP									0,005⁽¹⁾
Ausente	18	94,7	17	85,0	10	52,6	8	50,0	
Moderado	1	5,3	3	15,0	8	42,1	5	31,3	
Severo	0	0,0	0	0,0	1	5,3	3	18,7	
BSQ									<0,001⁽¹⁾
Ausente	19	100,0	16	84,2	2	10,0	3	17,7	
Leve	0	0,0	1	5,3	5	25,0	4	23,5	
Moderado	0	0,0	2	10,5	13	65,0	2	11,8	
Severo	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8	47,1	

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

TABELA 12. Valores descritivos da diversidade alfa, segundo o grupo de estudo

Variável	Grupo	n	Média	dp	Mínimo	Máximo	P25	Mediana	P75	p*
chao1	AN	18	159,00	33,44	112,00	213,05	135,50	143,50	193,00	0,638
	PN	19	160,95	30,53	115,00	228,00	136,00	164,00	176,00	
	MC	20	150,00	28,00	96,00	206,00	127,00	145,50	175,00	
	OB	20	162,70	29,65	112,00	219,09	139,50	157,50	190,50	
observed_ species	AN	18	158,97	33,37	112,00	212,40	135,50	143,50	193,00	0,636
	PN	19	160,95	30,53	115,00	228,00	136,00	164,00	176,00	
	MC	20	150,00	28,00	96,00	206,00	127,00	145,50	175,00	
	OB	20	162,60	29,45	112,00	217,00	139,50	157,50	190,50	
shannon	AN	18	5,09	0,30	4,50	5,57	4,82	5,11	5,32	0,204
	PN	19	5,08	0,28	4,46	5,53	4,88	5,14	5,29	
	MC	20	4,95	0,40	4,23	5,51	4,66	4,99	5,32	
	OB	20	5,21	0,26	4,72	5,60	5,03	5,28	5,44	
simpson	AN	18	0,95	0,01	0,92	0,97	0,94	0,94	0,96	0,035
	PN	19	0,94	0,01	0,92	0,96	0,93	0,94	0,95	
	MC (a)	20	0,93	0,02	0,88	0,96	0,92	0,94	0,95	
	OB	20	0,95	0,01	0,92	0,97	0,94	0,95	0,96	

(*) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis

(a) diferença sig. do grupo OB (Teste de Dunn; $p < 0,05$)

TABELA 13. Coeficiente de correlação de Pearson das variáveis da diversidade alfa e as variáveis das características metabólicas

		Ácido Úrico (mg/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Fosfatase Alcalina (U/L)	GGT (U/L)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)
Chao1	r	-0,002	-0,059	0,051	0,100	0,232	0,027	-0,078
	p	0,986	0,616	0,666	0,410	0,048	0,818	0,507
	n	68	74	75	70	73	74	74
Observed species	r	0,040	-0,028	0,062	0,117	0,249	0,049	-0,036
	p	0,743	0,812	0,594	0,333	0,033	0,679	0,758
	n	68	74	75	70	73	74	74
Shannon	r	0,130	0,015	0,205	0,135	0,209	-0,063	0,118
	p	0,292	0,897	0,078	0,267	0,076	0,594	0,316
	n	68	74	75	70	73	74	74
Simpson	r	0,097	0,020	0,172	0,164	0,199	-0,059	0,178
	p	0,431	0,867	0,139	0,174	0,091	0,619	0,129
	n	68	74	75	70	73	74	74

TABELA 14. Coeficiente de correlação de Pearson das variáveis da diversidade alfa e as variáveis das características metabólicas (continuação).

		HOMA-IR	Hb glicada	Colesterol total (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	Ferritina (ng/mL)
Chao1	r	-0,065	0,047	0,172	-0,008	0,200	-0,019	0,240
	p	0,586	0,689	0,137	0,948	0,084	0,871	0,051
	n	72	75	76	76	76	76	67
Observed species	r	-0,023	0,036	0,162	-0,039	0,201	0,003	0,223
	p	0,845	0,761	0,161	0,740	0,082	0,978	0,070
	n	72	75	76	76	76	76	67
Shannon	r	0,127	0,109	0,188	0,023	0,182	0,086	0,275
	p	0,288	0,352	0,104	0,845	0,116	0,460	0,024
	n	72	75	76	76	76	76	67
Simpson	r	0,184	0,025	0,209	0,009	0,205	0,154	0,267
	p	0,121	0,833	0,069	0,942	0,076	0,185	0,029
	n	72	75	76	76	76	76	67

TABELA 15. Coeficiente de correlação de Pearson das variáveis da diversidade alfa e as variáveis das características metabólicas (continuação).

		TSH (μ IU/mL)	Adiponectina (μ g/mL)	Leptina (ng/mL)	Leptina Ajustada /MG (kg)	Vitamina B12 (pg/mL)	Vitamina 25(OH)D (ng/mL)
Chao1	r	0,069	-0,137	0,064	0,185	0,088	-0,217
	p	0,552	0,241	0,587	0,113	0,465	0,071
	n	76	75	75	75	71	70
Observed species	r	0,108	-0,153	0,088	0,212	0,060	-0,175
	p	0,351	0,190	0,452	0,068	0,618	0,147
	n	76	75	75	75	71	70
Shannon	r	0,010	0,034	0,191	0,166	0,059	0,001
	p	0,930	0,771	0,101	0,153	0,624	0,993
	n	76	75	75	75	71	70
Simpson	r	-0,041	0,052	0,230	0,196	0,027	0,039
	p	0,722	0,656	0,047	0,091	0,824	0,749
	n	76	75	75	75	71	70

TABELA 16. Correlações por grupo

Grupo			ALT (U/L)	GGT (U/L)	Insulina (μ U/mL)	HOMA- IR	Leptina (ng/mL)	Leptina Ajustada /MG (kg)
PN	chao1	r	0,230	0,574	0,274	0,230	0,615	0,658
		p	0,344	0,013	0,271	0,358	0,005	0,002
		n	19	18	18	18	19	19
	obs_spe	r	0,230	0,574	0,274	0,230	0,615	0,658
		p	0,344	0,013	0,271	0,358	0,005	0,002
		n	19	18	18	18	19	19
	shannon	r	0,510	0,318	0,348	0,260	0,273	0,219
		p	0,026	0,199	0,157	0,298	0,257	0,367
		n	19	18	18	18	19	19
	simpson	r	0,466	0,293	0,346	0,280	0,116	0,120
		p	0,044	0,239	0,159	0,261	0,638	0,624
		n	19	18	18	18	19	19
OB	chao1	r	0,319	0,145	-0,676	-0,610	-0,332	-0,179
		p	0,170	0,541	0,001	0,006	0,165	0,463
		n	20	20	20	19	19	19
	obs_spe	r	0,309	0,134	-0,677	-0,609	-0,331	-0,177
		p	0,184	0,573	0,001	0,006	0,167	0,469
		n	20	20	20	19	19	19
	shannon	r	0,234	0,213	-0,441	-0,434	-0,195	-0,152
		p	0,320	0,368	0,052	0,063	0,424	0,535
		n	20	20	20	19	19	19
	simpson	r	0,235	0,188	-0,321	-0,301	-0,064	-0,010
		p	0,319	0,427	0,168	0,210	0,794	0,968

n	20	20	20	19	19	19
---	----	----	----	----	----	----

TABELA 17. Coeficiente de correlação de Spearman das variáveis da diversidade alfa e os escores

		BAI	BDI	BCAQ	BSQ	EAT	ECAP
Chao1	r	-0,002	0,013	0,100	0,096	0,018	0,064
	p	0,984	0,912	0,398	0,415	0,875	0,591
	n	76	75	74	74	75	73
Observed species	r	0,004	0,011	0,068	0,088	-0,010	0,066
	p	0,972	0,927	0,566	0,458	0,933	0,577
	n	76	75	74	74	75	73
Shannon	r	-0,152	-0,046	0,158	0,147	0,055	0,164
	p	0,191	0,695	0,179	0,210	0,637	0,166
	n	76	75	74	74	75	73
Simpson	r	-0,131	0,028	0,165	0,228	0,137	0,189
	p	0,261	0,809	0,160	0,051	0,241	0,108
	n	76	75	74	74	75	73

TABELA 18. Correlação ECAP e diversidade alfa por grupo

g1			ECAP
MC	chao1	r	-0,490
		p	0,033
		n	19
	obs_spe	r	-0,490
		p	0,033
		n	19
	shannon	r	-0,196
		p	0,421
		n	19
	simpson	r	-0,204
		p	0,402
		n	19
AN	chao1	r	0,442
		p	0,086
		n	16
	obs_spe	r	0,541
		p	0,030
		n	16
	shannon	r	0,134
		p	0,620
		n	16
	simpson	r	0,143
		p	0,597
		n	16

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253.
2. Shirai K. Obesity as the core of the metabolic syndrome and the management of coronary heart disease. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(3):295-304.
3. Mitchell JE, Peterson CB. Anorexia Nervosa. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1343-51.
4. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(3):305-12.
5. Marucci S, Ragione LD, De Iaco G, Mococchi T, Vicini M, Guastamacchia E, et al. Anorexia Nervosa and Comorbid Psychopathology. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2018;18(4):316-24.
6. Udo T, Grilo CM. Prevalence and Correlates of DSM-5-Defined Eating Disorders in a Nationally Representative Sample of U.S. Adults. *Biol Psychiatry.* 2018;84(5):345-54.
7. Mancuso SG, Newton JR, Bosanac P, Rossell SL, Nesci JB, Castle DJ. Classification of eating disorders: comparison of relative prevalence rates using DSM-IV and DSM-5 criteria. *Br J Psychiatry.* 2015;206(6):519-20.
8. Sullivan PF. Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry.* 1995;152(7):1073-4.
9. Bailly M, Germain N, Galusca B, Courteix D, Thivel D, Verney J. Definition and diagnosis of constitutional thinness: a systematic review. *British Journal of Nutrition.* 2020;124(6):531-47.
10. Bailly M, Boscaro A, Pereira B, Féasson L, Boirie Y, Germain N, et al. Is constitutional thinness really different from anorexia nervosa? A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):913-71.
11. Bull MJ, Plummer NT. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr Med (Encinitas).* 2014;13(6):17-22.
12. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol.* 2014;5:427.
13. Zhuang L, Chen H, Zhang S, Zhuang J, Li Q, Feng Z. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2019;17(1):13-25.
14. Gallardo-Becerra L, Cornejo-Granados F, García-López R, Valdez-Lara A, Bikel S, Canizales-Quinteros S, et al. Metatranscriptomic analysis to define the Secrebiome, and 16S rRNA profiling of the gut microbiome in obesity and metabolic syndrome of Mexican children. *Microb Cell Fact.* 2020;19(1):61.
15. Companys J, Gosalbes MJ, Pla-Pagà L, Calderón-Pérez L, Llauradó E, Pedret A, et al. Gut Microbiota Profile and Its Association with Clinical Variables and Dietary Intake in Overweight/Obese and Lean Subjects: A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2021;13(6).
16. Mörkl S, Lackner S, Müller W, Gorkiewicz G, Kashofer K, Oberascher A, et al. Gut microbiota and body composition in anorexia nervosa inpatients in comparison to athletes, overweight, obese, and normal weight controls. *Int J Eat Disord.* 2017;50(12):1421-31.
17. Borgo F, Riva A, Benetti A, Casiraghi MC, Bertelli S, Garbossa S, et al. Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179739.
18. Mack I, Cuntz U, Grämer C, Niedermaier S, Pohl C, Schwiertz A, et al. Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles, and gastrointestinal complaints. *Sci Rep.* 2016;6:26752.

19. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355-9.
20. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65.
21. Consortium HMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14.
22. Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome - A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front Microbiol*. 2018;9:1835.
23. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):203-9.
24. Bauer PV, Hamr SC, Duca FA. Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(4):737-55.
25. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):461-78.
26. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489(7415):242-9.
27. Flint HJ, Bayer EA, Rincon MT, Lamed R, White BA. Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(2):121-31.
28. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(3):235-43.
29. Al-Lahham SH, Peppelenbosch MP, Roelofsen H, Vonk RJ, Venema K. Biological effects of propionic acid in humans; metabolism, potential applications and underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(11):1175-83.
30. Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(6):935-40.
31. Peng L, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr*. 2009;139(9):1619-25.
32. Neyrinck AM, Van Hée VF, Piront N, De Backer F, Toussaint O, Cani PD, et al. Wheat-derived arabinoxylan oligosaccharides with prebiotic effect increase satietogenic gut peptides and reduce metabolic endotoxemia in diet-induced obese mice. *Nutr Diabetes*. 2012;2:e28.
33. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012;336(6086):1262-7.
34. Wan MLY, Ling KH, El-Nezami H, Wang MF. Influence of functional food components on gut health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(12):1927-36.
35. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):705-15.
36. Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EM. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(6):312-22.
37. Malczynski M, Zhu A, Zembower T, Qi C. Diagnostic performance of Ion 16S metagenomics kit and Ion reporter metagenomics workflow for bacterial pathogen detection in culture-negative clinical specimens from sterile sources. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;101(2):115451.
38. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-72.
39. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(1):73-83.
40. Chen J, Vitetta L. Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(15):5214.
41. Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(6):761-6.

42. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*. 2018;9(4):308-25.
43. Nagpal R, Newman TM, Wang S, Jain S, Lovato JF, Yadav H. Obesity-Linked Gut Microbiome Dysbiosis Associated with Derangements in Gut Permeability and Intestinal Cellular Homeostasis Independent of Diet. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3462092.
44. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718-23.
45. Crovesy L, Masterson D, Rosado EL. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020;74(9):1251-62.
46. Million M, Angelakis E, Maraninchi M, Henry M, Giorgi R, Valero R, et al. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(11):1460-6.
47. Drissi F, Merhej V, Angelakis E, El Kaoutari A, Carrière F, Henrissat B, et al. Comparative genomics analysis of *Lactobacillus* species associated with weight gain or weight protection. *Nutr Diabetes*. 2014;4:e109.
48. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. 2015.
49. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*. 2019;25(7):1096-103.
50. Di Lodovico L, Mondot S, Doré J, Mack I, Hanachi M, Gorwood P. Anorexia nervosa and gut microbiota: A systematic review and quantitative synthesis of pooled microbiological data. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;106:110114.
51. Godart NT, Flament MF, Lecrubier Y, Jemmet P. Anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa: co-morbidity and chronology of appearance. *Eur Psychiatry*. 2000;15(1):38-45.
52. Kask J, Ekselius L, Brandt L, Kollia N, Ekbohm A, Papadopoulos FC. Mortality in Women With Anorexia Nervosa: The Role of Comorbid Psychiatric Disorders. *Psychosom Med*. 2016;78(8):910-9.
53. Fernandez-Aranda F, Pinheiro AP, Tozzi F, Thornton LM, Fichter MM, Halmi KA, et al. Symptom profile of major depressive disorder in women with eating disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007;41(1):24-31.
54. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019;4(4):623-32.
55. Frankiensztajn LM, Elliott E, Koren O. The microbiota and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, implications for anxiety and stress disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2020;62:76-82.
56. Kleiman SC, Watson HJ, Bulik-Sullivan EC, Huh EY, Tarantino LM, Bulik CM, et al. The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and During Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology. *Psychosom Med*. 2015;77(9):969-81.
57. Breton J, Legrand R, Akkermann K, Järv A, Harro J, Déchelotte P, et al. Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2016;49(8):805-8.
58. Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccah D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PLoS One*. 2009;4(9):e7125.
59. Amiri S, Behnezhad S. Obesity and anxiety symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr*. 2019;33(2):72-89.

60. Jantaratnotai N, Mosikanon K, Lee Y, McIntyre RS. The interface of depression and obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2017;11(1):1-10.
61. Fox CK, Gross AC, Rudser KD, Foy AMH, Kelly AS. Depression, Anxiety, and Severity of Obesity in Adolescents. *Clinical Pediatrics.* 2016;55(12):1120-5.
62. S A, Sagar R, Mehta M, T SI. Psychiatric Co-morbidities and Body Shape Dissatisfaction in Adolescents with Obesity - A School Based Case Controlled Study. *Indian J Pediatr.* 2021;88(3):235-9.
63. Jasik CB. Body Image and Health: Eating Disorders and Obesity. *Prim Care.* 2014;41(3):519-37.
64. JA C. Manual da versão em português das escalas Beck. São Paulo: Casa do psicólogo; 2001.
65. Trejger Kachani A, Brunfentrinker Hochgraf P, Brasiliano S, Rodrigues Barbosa AL, Cordás TA, Conti MA. Psychometric evaluation of the "Body Checking and Avoidance Questionnaire--BCAQ" adapted to Brazilian Portuguese. *Eat Weight Disord.* 2011;16(4):e293-9.
66. Bighetti F. "Tradução e validação do Eating Attitudes Test (EAT-26) em adolescentes do sexo feminino na cidade de Ribeirão Preto - SP".
67. Di Pietro M, Silveira DX. Internal validity, dimensionality and performance of the Body Shape Questionnaire in a group of Brazilian college students. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31(1):21-4.
68. Freitas SR, Lopes CS, Appolinario JC, Coutinho W. The assessment of binge eating disorder in obese women: a comparison of the binge eating scale with the structured clinical interview for the DSM-IV. *Eat Behav.* 2006;7(3):282-9.
69. Pylro VS, Roesch LF, Morais DK, Clark IM, Hirsch PR, Tótola MR. Data analysis for 16S microbial profiling from different benchtop sequencing platforms. *J Microbiol Methods.* 2014;107:30-7.
70. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013.
71. Beck A, Steer R, Brown G. BDI-II: Beck Depression Inventory Manual. Psychological Corporation; 1996.
72. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Neto FL, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2012;34(4):389-94.
73. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(6):893-7.
74. Shafran R, Fairburn CG, Robinson P, Lask B. Body checking and its avoidance in eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2004;35(1):93-101.
75. M DP. Internal validity, dimensionality and performance of the Body Shape Questionnaire in a group of Brazilian college students. In: D XdS, editor.: *Rev Bras Psiquiatr;* 2009. p. 21-4.
76. PJ C, MJ T, Z C, CG F. The development and validation of the body shape questionnaire.: *Int J Eat Disord;* 1987. p. 485-94.
77. Garner DM, Garfinkel PE. The Eating Attitudes Test: an index of the symptoms of anorexia nervosa. *Psychol Med.* 1979;9(2):273-9.
78. Garner DM, Olmsted MP, Bohr Y, Garfinkel PE. The eating attitudes test: psychometric features and clinical correlates. *Psychol Med.* 1982;12(4):871-8.
79. Nunes MA, Camey S, Olinto MT, Mari JJ. The validity and 4-year test-retest reliability of the Brazilian version of the Eating Attitudes Test-26. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(11):1655-62.
80. Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addict Behav.* 1982;7(1):47-55.
81. Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry.* 1974;131(10):1121-3.
82. Masur J, Monteiro MG. Validation of the "CAGE" alcoholism screening test in a Brazilian psychiatric inpatient hospital setting. *Braz J Med Biol Res.* 1983;16(3):215-8.

83. Ribeiro RM, Souza-Basqueira MD, Oliveira LCD, Salles FC, Pereira NB, Sabino EC. An alternative storage method for characterization of the intestinal microbiota through next generation sequencing. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2018;60(0).